



Annales Pharmaceutiques Françaises



**Volume 75, Issue 1,
Pages 89-162
(Mars 2017)**

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/Le.Monde.Des.Pharmaciens/)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

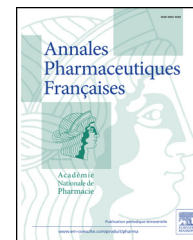


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

The topological phase diagram of cimetidine: A case of overall monotropy



Diagramme topologique pression–température de la cimétidine : un cas de monotropie intrinsèque

R. Céolin^a, I.B. Rietveld^{b,*}

^a Letiam, EA7357, IUT Orsay, université Paris-Sud, rue Noetzlin, 91405 Orsay cedex, France

^b Caractérisation des matériaux moléculaires à activité thérapeutique (CAMMAT), faculté de pharmacie, université Paris-Descartes, 4, avenue de l'observatoire, 75006 Paris, France

Received 7 October 2016; accepted 17 November 2016

Available online 1 February 2017

KEYWORDS

Cimetidine;
Crystalline
polymorphism;
Topological P-T
diagram;
Thermodynamic
stability

Summary Cimetidine is a histamine H₂-receptor antagonist used against peptic ulcers. It is known to exhibit crystalline polymorphism. Forms A and D melt within 0.35 degrees from each other and the enthalpies of fusion are similar as well. The present paper demonstrates how to construct a pressure–temperature phase diagram with only calorimetric and volumetric data available. The phase diagram provides the stability domains and the phase equilibria for the phases A, D, the liquid and the vapor. Cimetidine is overall monotropic with form D the only stable solid phase.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Cimétidine ;
Polymorphisme
cristallin ;

Résumé La cimétidine est un antagoniste du récepteur H₂ de l'histamine, utilisée dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal. Les formes cristallines A et D fondent à des températures pratiquement identiques (elles diffèrent de 0,35 degré) et leurs enthalpies de fusion sont très voisines. Le présent article démontre comment construire un diagramme pression–température à partir de données de calorimétrie et des volumes spécifiques disponibles. Un tel diagramme

* Corresponding author.

E-mail address: ivo.rietveld@parisdescartes.fr (I.B. Rietveld).

Diagramme P-T
topologique ;
Stabilité
thermodynamique

montre les domaines de stabilité des deux formes ainsi que les conditions thermodynamiques de leurs équilibres avec les phases liquide et vapeur. La forme A est intrinsèquement monotrope, c'est-à-dire dépourvue de domaine de stabilité quelles que soient la pression et la température. © 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Cimetidine

Cimetidine, of which the chemical structure is presented in Fig. 1, is a "histamine H₂-receptor antagonist which inhibits gastric acid secretion" [1] and it is one of the most used drugs against peptic ulcers. It has been shown to crystallize in several forms [2–5]. Bauer-Brandl et al. concluded that forms A and D are monotropically related through very careful determination of the inequalities between the temperatures of fusion and the related enthalpies [6]. In the present paper, the dimorphism will be used to demonstrate the construction of a topological phase diagram and the phase relationships involving forms A and D will be discussed (Fig. 1) (Table 1).

Available data from the literature

The crystal structures of forms A and D have been determined by several authors at room temperature (taken as 295 K) and the results have been compiled in Table 1. For the calorimetric data, Bauer-Brandl et al. found the following values: the melting point of form A, $T_{A \rightarrow L}$, equals $140.30 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (413.45 K) with the enthalpy change associated to the fusion transition, $\Delta_{A \rightarrow L}H$, of $39.7 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ (157.33 J g^{-1}) and the melting point of form D, $T_{D \rightarrow L}$, equals $140.65 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (413.80 K) and its enthalpy change, $\Delta_{D \rightarrow L}H$, is $41.0 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ (162.48 J g^{-1}) [6]. These data, very carefully determined by Bauer-Brandl et al., will be used in the analysis below.

Data analysis

Forms A and D possess the same monoclinic system and they have been solved using either space-group setting $P2_1/c$ or the alternative $P2_1/n$. From the data compiled in Table 1, it can be inferred that at room temperature (295 K) the specific volume of form A is larger than that of form D. The variation of the specific volume for D transforming into A is $\Delta_{D \rightarrow A}V = v_A - v_D = 0.00590 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. The enthalpy difference between D and A for the transition $D \rightarrow A$ at their melting temperature (which is virtually the same), $\Delta_{D \rightarrow A}H(T = 413.6)$ can be obtained through the two enthalpies of fusion $\Delta_{D \rightarrow L}H$ and $\Delta_{A \rightarrow L}H$. As these two values are the enthalpy differences between the respective solid and the liquid phase, the enthalpy difference between the two solid phases can be obtained through $\Delta_{D \rightarrow A}H(413.6) = \Delta_{D \rightarrow L}H$

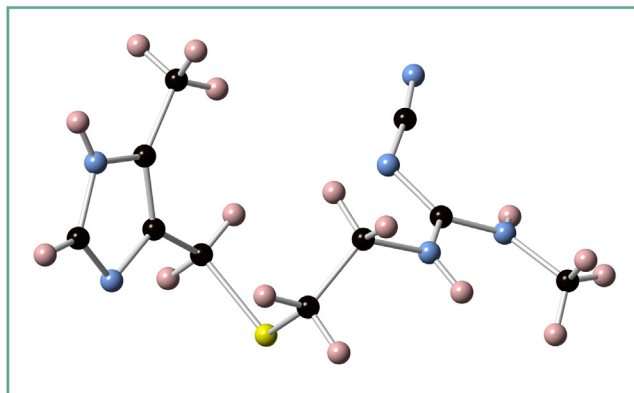


Figure 1. Chemical structure of Cimetidine, N-cyano-N'-methyl-N''-[2-[[[4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]thio]ethyl]guanidine, $C_{10}H_{16}N_6S$, $M = 252.34 \text{ g mol}^{-1}$. Black atoms: carbon, pink: hydrogen, blue: nitrogen, and yellow: sulfur. *Structure chimique de la Cimétidine, N-cyano-N'-methyl-N''-[2-[[[4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]thio]ethyl]guanidine, $C_{10}H_{16}N_6S$, $M = 252.34 \text{ g mol}^{-1}$. Identification des atomes: noir = carbone, rose = hydrogène, bleu = azote, jaune = soufre.*

$(413.80 \text{ K}) - \Delta_{A \rightarrow L}H(413.45 \text{ K}) = 5.15 \text{ J g}^{-1}$. The enthalpy change being positive moving from phase D to phase A indicates that A has the higher heat content and is the high temperature phase, while phase D is the low temperature phase among the two. This means that with increasing temperature, if a solid-solid phase change occurs, form D will have to change into form A. The transition temperature between forms A and D can be obtained through a simple thermodynamic relationship based on the melting transition variables T_{fus} and $\Delta_{fus}H$ of the two phases A and D [7]:

$$T_{D \rightarrow A} = \frac{\Delta_{D \rightarrow L}H - \Delta_{A \rightarrow L}H}{\frac{\Delta_{D \rightarrow L}H}{T_{D \rightarrow L}} - \frac{\Delta_{A \rightarrow L}H}{T_{A \rightarrow L}}} \quad (1)$$

The temperature of transition $D \rightarrow A$ was found to be 424.8 K by Bauer-Brandl et al., who concluded that forms A and D are in a monotropic relationship.

In the following, it will be shown that the construction of a topological pressure–temperature (P-T) phase diagram can be used to verify the conclusion by Bauer-Brandl et al. and improve the assessment. Topological phase diagrams have been used before to investigate the phase relationships of a number of pharmaceutical and other chemical substances [8–25]. The approach integrates the heat-related data with the work-related data of the substance under

Table 1 Crystal data for cimetidine forms A and D.
Données cristallographiques pour les formes A et D de la cimétidine.

Reference	Form A			Form D	
	Hädicke et al. [2]	Critchley [31]	Cernik et al. [4]	Shibata et al. [32]	Párkányi et al. [3]
CSD ^a	CIMETD	CIMETD02	CIMETD03	—	CIMETD01
system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
a/Å	6.821	10.696	10.703	7.284	7.283
b/Å	18.818	18.813	18.826	10.814	10.808
c/Å	10.374	6.816	6.827	16.172	18.281
β/°	106.42	111.30	111.31	94.69	118.18
Z	4	4	4	4	4
V _{cell} /Å ³	1277.27	1277.853	1281.5511	1269.59	1268.42
T/K	295	295	295		295
v/cm ³ g ⁻¹	0.76204	0.76239	0.76459	0.75746	0.75676
Mean v/cm ³ g ⁻¹	0.76301			0.75711	

^a CSD: reference code of the structure in the Cambridge Structural Database

study into a single thermodynamic assessment of the phase behavior.

Topological phase diagram involving forms A and D

General construction procedure of topological phase diagrams

The construction of a topological P-T phase diagram representing the phase relationships between two solid forms and the liquid and the vapor phases is usually carried out in three steps.

Step 1

Obtain the transition temperatures and transition enthalpies, either by measurement or from the literature. Measure the specific volumes of the polymorphs and of the melt as a function of temperature as illustrated in Fig. 2; i.e. obtain the data, v and T , characteristic for the Helmholtz free energy. If this information cannot be obtained through direct measurement, the thermal expansion of the solid and liquid phases can be estimated using the following assumptions: either the specific volume of each polymorph can be taken constant (independent of the temperature) or the specific volumes of the two solids can be assumed to possess an expansivity of $2 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ [26]. In both cases, the inequality in the specific volumes of the polymorphs, provided they are determined at the same temperature, is virtually constant

The volume change on melting is taken to be 11% of the specific volume of the polymorph that exhibits the highest melting temperature. This value is based on the melting behavior of a series of chemical and pharmaceutical molecular substances [12,24,27].

The expansivity of the melt is taken to be $1.25 \times 10^{-3} \text{ K}^{-1}$, which has been found to be the average for molecular pharmaceutical compounds [12,24] (Fig. 2).

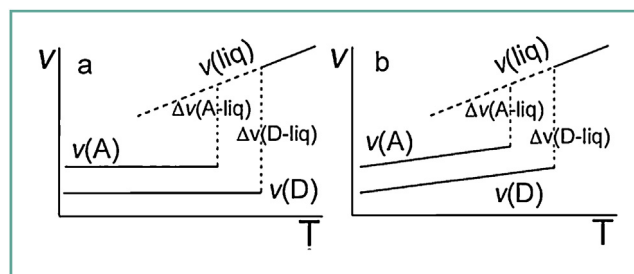


Figure 2. Schematic state diagrams of two solid forms A and D as a function of temperature and specific volume (T - v). (a) Diagram for the assumption of constant specific volumes for forms A and D with the temperature. Form A has the highest specific volume as in the case of cimetidine and the highest melting solid D is $v_L/v_D = 1.11$ at $T_{D \rightarrow L}$. (b) Diagram for the assumption that the two solids exhibit the same expansivity of $2 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ again v_L/v_D is taken to be 1.11 at $T_{D \rightarrow L}$. Topologically seen, the two phase diagrams are equivalent, because there is no inversion of any inequality in the properties of the phases, i.e. $v_D < v_A < v_L$ remains the same.

Diagrammes d'état schématiques des formes A et D en fonction de la température et du volume spécifique (T - v). (a) Diagramme tracé en supposant constants les volumes spécifiques des formes A et D. La forme A possède le volume spécifique le plus élevé et, dans le cas de la cimétidine, le rapport v_L/v_D entre les volumes spécifiques du liquide et du solide D, fondant à la température la plus élevée, est admis à la valeur moyenne de 1.11 à $T_{D \rightarrow L}$. (b) Diagramme construit en supposant que les deux solides présentent la même expansion thermique de $2 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ et, de nouveau, on admet que v_L/v_D vaut 1.11 à $T_{D \rightarrow L}$. D'un point de vue topologique, les deux diagrammes sont équivalents car il n'y a aucune modification des inégalités des propriétés des phases, c.-à-d. les inégalités $v_D < v_A < v_L$ restent les mêmes.

Step 2

With the calorimetric and volumetric data, the Clapeyron equation can be applied:

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta s}{\Delta v} = \frac{\Delta h}{T \Delta v} \quad (2)$$

Table 2 The difference in the slopes of the solid–liquid equilibria as a result of the temperature dependence of the specific volume.
Différence entre les pentes dP/dT des équilibres solide–liquide, résultant de la dépendance des volumes spécifiques à la température.

Phase	$v = \text{const.}$		$v = v_0 + \alpha v_0 T$	
	A	D	A	D
$v_{\text{solid}}(T_{\text{solid} \rightarrow \text{L}})$	0.76301	0.75711	0.78008	0.77409
$\Delta_{\text{solid} \rightarrow \text{L}} v(T_{\text{solid} \rightarrow \text{L}})$	0.07738	0.08328	0.07917	0.08515
$dP/dT(T_{\text{solid} \rightarrow \text{L}})$	4.917	4.715	4.806	4.611

in which the specific entropy change for the phase transition $\Delta s = \Delta h/T$ is often replaced by the specific enthalpy change divided by the equilibrium temperature. Δv is the change in the specific volume associated to the transition. The Clapeyron equation provides the slope of the two-phase equilibrium in the pressure–temperature phase diagram and together with the transition point given by the transition temperature T a straight line can be obtained as the representation of the two-phase equilibrium on the P-T plane.

Step 3

With the known phase equilibria in place, their intersections lead to the triple points. Missing phase equilibria can be added, while the thermodynamic consistency of the topological phase diagram should be checked. The finalized topological phase diagram can be compared with the four possible cases of dimorphism established by Bakhuis–Roozeboom [13,28].

Construction of the topological phase diagram of cimetidine

Melting equilibria of solid phases A and D

The temperatures and enthalpies of fusion have been very precisely determined by Bauer-Brandl et al.; however, the specific volumes of the solid phases or of the liquid are not known at the melting points or the solid–solid transition point. The specific volume of form D at room temperature averaged over the two existing measurements is $0.75711 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. Neglecting in first instance the thermal expansion of the solids, the volume change on melting for form D, which is the highest melting form is $\Delta_{\text{D} \rightarrow \text{L}} v = 0.11 \times 0.75711 = 0.08328 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, using $v_{\text{L}} = 1.11 \times v_{\text{D}} = 0.84039 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ at the melting point of D, which equals 413.80 K. With the enthalpy of fusion $\Delta_{\text{D} \rightarrow \text{L}} H = 162.5 \text{ J g}^{-1}$, the slope of this melting equilibrium in the P-T plane becomes 4.715 MPa K^{-1} . Because the difference in the melting temperatures is as small as 0.35 K, the specific volume of the melt at the melting point of form A, 413.45 K, can be considered identical as that found at the melting point of form D, 413.80 K. It follows that $\Delta_{\text{A} \rightarrow \text{L}} v = v_{\text{L}} - v_{\text{A}} = 0.84039 - 0.76301 = 0.07738 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, as the specific volume of the liquid is already known through D. With $\Delta_{\text{A} \rightarrow \text{L}} H = 157.3 \text{ J g}^{-1}$, the slope of the melting equilibrium of form A is found to be 4.917 MPa K^{-1} . Because the higher melting form D possesses a slightly shallower slope for

its melting equilibrium than form A, the two melting curves diverge on increasing pressure.

The same calculations can be carried out while assuming a thermal expansion coefficient for both solids of $\alpha = 2.0 \times 10^{-4}$; thus the expansion is assumed to be linear. In that case the temperature dependent specific volume of D becomes $v_{\text{D}} = v_{\text{D},0} (1 + \alpha T)$ with $v_{\text{D},0} = 0.71493 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. For A, the expression is the same, but with $v_{\text{A},0} = 0.72050 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ instead. The same calculations can be carried out for the volume differences and the resulting slopes for both phase equilibria. The results have been compiled in Table 2 for comparison. It can be seen that even though the slopes decrease with about 2%, the inequalities, the slope of D being smaller than the slope of A remain the same in this analysis; however in both cases, the slopes of A and D are very close to each other and only differ from each other with about 4%. Considering that some thermal expansion can be expected, the results obtained with the temperature dependence of the specific volume will be used in the remainder of the paper, but it should be stated that for the topological approach, it is not essential (Table 2).

To construct equations for the solid–liquid phase equilibria discussed above, one should be aware of the two following elements: melting points are actually triple points at which the solid (S), liquid (L), and the vapor (V) are in equilibrium and equilibria in pressure–temperature phase diagrams can be represented as a straight line up to several hundred megapascals. When samples are heated up in a closed pan of a differential scanning calorimeter, they do not take up the entire volume of the pan. Because from a thermodynamic point of view, each substance has a vapor pressure, the sample will fill the dead volume of the pan with its vapor and establish equilibrium. Considering that the dead volumes are generally small, this will happen rather quickly. While the sample is heated, the vapor phase will increase too and thus at the melting point, at which the solid and the liquid are in equilibrium, the vapor phase is present too. Thus, the obtained temperature is that of the S-L-V triple point. It implies that the pressure related to the transition temperature is the vapor pressure of the sample. Vapor pressures of molecular organic compounds are generally in the order of pascals. As the slopes of the phase equilibria in a pressure–temperature phase diagram are mostly in the order of megapascals per Kelvin, in most cases the pressure of a melting transition can be safely approximated by 0 MPa.

Phase equilibria are monotonically increasing functions, because the Gibbs energy surfaces, from which they origi-

nate, are monotonically increasing functions. Moreover, the equilibria are often rather straight over extensive pressure ranges and can be approximated by straight lines up to a few hundred megapascals (see for example article [29]). With this information, the slopes from the Clapeyron equation and the melting points of forms A (413.45 K) and D (413.80 K) at 0 MPa can be used to construct linear equations for the two melting equilibria. For form D, this leads to the following expression for the pressure of the solid–liquid equilibrium as a function of the temperature:

$$P_{D-L}^d(\text{MPa}) = 4.611 T(\text{K}) - 1908 \quad (3)$$

and for form A it becomes:

$$P_{A-L}^d(\text{MPa}) = 4.806 T(\text{K}) - 1987 \quad (4)$$

The A-D equilibrium line and the triple points A-D-L and A-D-V

Riecke established that in the case of crystalline dimorphism a phase diagram containing the two polymorphs, the liquid, and the vapor phase possesses four triple points, in which three phase equilibria intersect [30]. Two of those triple points have already been discussed in the previous section, A-L-V and D-L-V. Because the solid–solid transition also occurs at about 0 MPa vapor pressure, the triple point A-D-V, of which the temperature was given in the introduction, 424.8 K, has been located too. This leaves the triple point A-D-L, which can be found through the intersection of the two expressions for the phase equilibria equations 3 and 4. It leads to the triple point coordinates of $T_{A-D-L} = 405$ K and $P_{A-D-L} = -40$ MPa.

Because in triple point A-D-L, A and D are in equilibrium with each other, the A-D equilibrium line necessarily passes through this point. Taking the coordinates of triple point A-D-L and that of triple point A-D-V (424.8 K, 0 MPa), the slope of the A-D equilibrium can be calculated leading to the value of 2.03 MPa K^{-1} . The slope can also be calculated by using the Clapeyron equation. The enthalpy difference between the two solid phases was found in the data analysis section of the introduction to be 5.15 J g^{-1} at 413.62 K. In addition, the specific volume of A at that temperature equals $0.78010 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ and that of form D $0.77407 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. It leads to a difference $\Delta_{D \rightarrow A} v(413.62 \text{ K})$ of $0.00603 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, which is positive D being the denser form. Hence, the slope of the solid–solid transition at the melting point of the forms A and D equals 2.06 MPa K^{-1} . This value is virtually the same as the one obtained through the two triple points A-D-V and A-D-L, indicating that the phase diagram is fully consistent. Taking the average of these two slopes and the triple point A-D-V (424.8 K, 0 MPa), the expression for the solid–solid equilibrium becomes (Fig. 3):

$$P_{A-D}^d(\text{MPa}) = 2.05 T(\text{K}) - 869 \quad (5)$$

The three phase equilibria, equations 3, 4, and 5, have been represented in the phase diagram in Fig. 3. The stable domain of form D, which is the only stable solid, has been marked with light blue. Its melting/triple point is marked by the number 1. It can be seen that the two melting curves D-liq and A-liq diverge with increasing pressure and intersect at negative pressure. The solid–solid equilibrium A-D can be found below the stable domain of D and traverses the stable

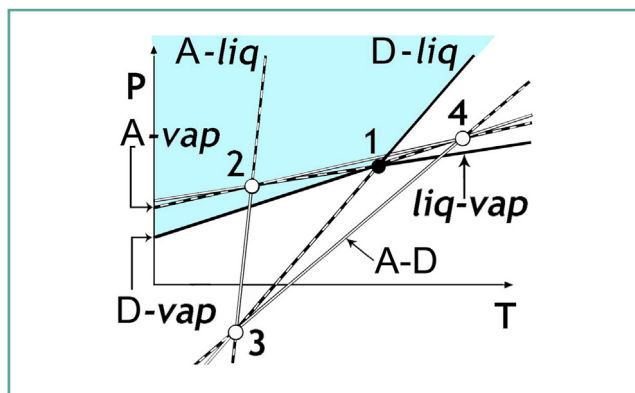


Figure 3. Topological P-T phase diagram for the phase relationships between forms A and D of cimetidine. Only phase D possesses a stable phase region (marked in light blue). Form A is metastable in the entire pressure and temperature domain. 1 is the stable triple point D-L-V, 2 is the metastable triple point A-L-V, 3 is the metastable triple point A-D-L at negative pressure, and 4 is the metastable triple point A-D-V, which is located in the domain where the liquid phase is stable. Solid black lines are stable phase equilibria, dashed lines are metastable, and the open lines are supermetastable phase equilibria. For clarity, the diagram is not to scale.

Diagramme topologique P-T montrant les relations thermodynamiques entre les formes A et D de la Cimetidine. Seule la phase D possède un domaine d'existence stable (marqué en bleu clair). La forme A est métastable dans tout l'intervalle de pression et de température. 1 est le point triple stable D-L-V, 2 est le point triple métastable A-L-V, 3 est le point triple métastable à pression négative, et 4 est le point triple métastable A-D-V, situé dans le domaine où la phase liquide est stable. Les lignes noires continues représentent les équilibres stables, les tirets les équilibres métastables, et les lignes blanches les équilibres supermétastables. Pour des raisons de clarté, les échelles de température et de pression ne sont pas respectées.

domains for the liquid and the vapor. The solid A can only be stable at the right-hand side of this line; however in this domain the vapor or the liquid is more stable. The system is therefore overall monotropic with D the only stable phase. Because the triple points 1 (D-L-V), 2 (A-L-V), and 4 (A-D-V), also contain equilibria with the vapor phase 1: D-V and L-V, 2: A-V and L-V, and 4: A-V and D-V, these equilibria have been traced as straight lines interconnecting the relevant triple points to complete the topological phase diagram.

Conclusion

The phase relationships of cimetidine involving forms A and D, of which the melting temperatures differ by less than one degree, is found to be a case of overall monotropic behavior with form D the only stable phase. It is similar to the overall monotropic case of rimonabant [19], which possesses two nearly isoenergetic polymorphs as well. However, in rimonabant the stable form actually possesses no hydrogen bonds, whereas the metastable form does. In the case of cimetidine, it is the form possessing most intermolecular hydrogen bonds that is the most stable, an observation that appears at least at first glance more logical.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Cimetidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. *Drugs* 1978;15:93–131.
- [2] Hadicke E, Frickel F, Franke A. Die Struktur von Cimetidin (N'-Cyan-N-Methyl-N'-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin), einem Histamin H₂-Rezeptor-Antagonist. *Chem Ber* 1978;111:3222–32.
- [3] Parkanyi L, Kalman A, Hegedus B, Harsanyi H, Kreidl J. Structure of a novel and reproducible polymorph (Z) of the histamine H₂-receptor antagonist cimetidine, C₁₀H₁₆N₆S. *Acta Crystallogr C* 1984;40:676–9.
- [4] Cernik RJ, Cheetham AK, Prout CK, Watkin DJ, Wilkinson AP, Willis BTM. The structure of cimetidine (C₁₀H₁₆N₆S) solved from synchrotron-radiation X-ray powder diffraction data. *J Appl Crystallogr* 1991;24:222–6.
- [5] Arakcheeva A, Pattison P, Bauer-Brandl A, Birkedal H, Chapuis G. Cimetidine, C₁₀H₁₆N₆S, form C: crystal structure and modelling of polytypes using the superspace approach. *J Appl Crystallogr* 2013;46:99–107.
- [6] Bauer-Brandl A, Marti E, Geoffroy A, Poso A, Suurkuusk J, Wappler E, et al. Comparison of experimental methods and theoretical calculations on crystal energies of "isoenergetic" polymorphs of cimetidine. *J Therm Anal Calorim* 1999;57:7–22.
- [7] Yu L. Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data. *J Pharm Sci* 1995;84:966–74.
- [8] Espeau P, Céolin R, Tamarit JL, Perrin MA, Gauchi JP, Levieiller F. Polymorphism of paracetamol: relative stabilities of the monoclinic and orthorhombic phases inferred from topological pressure–temperature and temperature–volume phase diagrams. *J Pharm Sci* 2005;94:524–39.
- [9] Ledru J, Imrie CT, Pulham CR, Céolin R, Hutchinson JM. High pressure differential scanning calorimetry investigations on the pressure dependence of the melting of paracetamol polymorphs I and II. *J Pharm Sci* 2007;96:2784–94.
- [10] Barrio M, Maccaroni E, Rietveld IB, Malpezzi L, Masciocchi N, Céolin R, et al. Pressure–temperature state diagram for the phase relationships between benfluorex hydrochloride forms I and II: a case of enantiotropic behavior. *J Pharm Sci* 2012;101:1073–8.
- [11] Céolin R, Rietveld IB. Phenomenology of polymorphism and topological pressure–temperature diagrams. *J Therm Anal Calorim* 2010;102:357–60.
- [12] Céolin R, Rietveld IB. The topological pressure–temperature phase diagram of ritonavir, an extraordinary case of crystalline dimorphism. *Ann Pharm Fr* 2015;73:22–30.
- [13] Céolin R, Rietveld IB. X-ray crystallography, an essential tool for the determination of thermodynamic relationships between crystalline polymorphs. *Ann Pharm Fr* 2016;74:12–20.
- [14] Gana I, Barrio M, Do B, Tamarit J-L, Céolin R, Rietveld IB. Benzocaine polymorphism: pressure–temperature phase diagram involving forms II and III. *Int J Pharm* 2013;456:480–8.
- [15] Gana I, Barrio M, Ghaddar C, Nicolai B, Do B, Tamarit JL, et al. An integrated view of the influence of temperature, pressure and humidity on the stability of trimorphic cysteamine hydrochloride. *Mol Pharmacol* 2015;12:2276–88.
- [16] Gana I, Céolin R, Rietveld IB. Bicalutamide polymorphs I and II: a monotropic phase relationship under ordinary conditions turning enantiotropic at high pressure. *J Therm Anal Calorim* 2013;112:223–8.
- [17] Gana I, Céolin R, Rietveld IB. Phenomenology of polymorphism: the topological pressure–temperature phase relationships of the dimorphism of finasteride. *Thermochim Acta* 2012;546:134–7.
- [18] Henriët T, Gana I, Ghaddar C, Barrio M, Cartigny Y, Yagoubi N, et al. Solid state stability and solubility of triethylenetetramine hydrochloride. *Int J Pharm* 2016;511:312–21.
- [19] Perrin M-A, Bauer M, Barrio M, Tamarit J-L, Céolin R, Rietveld IB. Rimonabant dimorphism and its pressure–temperature phase diagram: a delicate case of overall monotropic behavior. *J Pharm Sci* 2013;102:2311–21.
- [20] Rietveld I, Barrio M, Espeau P, Tamarit J, Céolin R. Topological and experimental approach to the pressure–temperature–composition phase diagram of the binary enantiomer system d- and l-camphor. *J Phys Chem B* 2011;115:1672–8.
- [21] Rietveld IB, Barrio M, Do B, Tamarit J-L, Céolin R. Overall stability for the ibuprofen racemate: experimental and topological results leading to the pressure–temperature phase relationships between its racemate and conglomerate. *J Phys Chem B* 2012;116:5568–74.
- [22] Rietveld IB, Barrio M, Tamarit J-L, Do B, Céolin R. Enantiomer resolution by pressure increase: inferences from experimental and topological results for the binary enantiomer system (R)- and (S)-mandelic acid. *J Phys Chem B* 2011;115:14698–703.
- [23] Rietveld IB, Barrio M, Tamarit J-L, Nicolaï B, Van de Streek J, Mahé N, et al. Dimorphism of the prodrug L-tyrosine ethyl ester: pressure–temperature state diagram and crystal structure of phase II. *J Pharm Sci* 2011;100:4774–82.
- [24] Rietveld IB, Céolin R. Phenomenology of crystalline polymorphism: overall monotropic behavior of the cardiotonic agent FK664 forms A and B. *J Therm Anal Calorim* 2015;120:1079–87.
- [25] Rietveld IB, Céolin R. Rotigotine: unexpected polymorphism with predictable overall monotropic behavior. *J Pharm Sci* 2015;104:4117–22.
- [26] Gavezzotti A. Molecular aggregation structure analysis and simulation of crystals and liquids. In: IUCr monographs on crystallography. Oxford, UK: Oxford University Press; 2013. p. 448.
- [27] Goodman BT, Wilding WV, Oscarson JL, Rowley RL. A note on the relationship between organic solid density and liquid density at the triple point. *J Chem Eng Data* 2004;49:1512–4.
- [28] Bakhuis Roozeboom HW. Die heterogenen Gleichgewichte vom standpunkte der phasenlehre. Erstes Heft: Die Phasenlehre - Systeme aus einer Komponente., vol. 1. Braunschweig: Friedrich Vieweg und Sohn; 1901.
- [29] Céolin R, Toscani S, Rietveld IB, Barrio M, Tamarit J-L. Pitfalls and feedback when constructing topological pressure–temperature phase diagrams. *Eur Phys J* 2017 [in press].
- [30] Riecke E. Spezielle fälle von gleichgewichterscheinungen eines aus mehreren phasen zusammengesetzten systemes. *Z Phys Chem* 1890;6:411–29.
- [31] Critchley SR. Personal communication to Cambridge Crystallographic Data Center; 1979.
- [32] Shibata M, Kokubo H, Morimoto K, Morisaka K, Ishida T, Inoue M. X-ray structural studies and physicochemical properties of cimetidine polymorphism. *J Pharm Sci* 1983;72:1436–42.

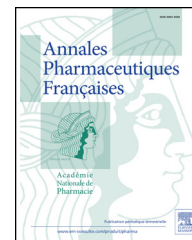


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Spray-dried microparticles of glutathione and S-nitrosoglutathione based on Eudragit® FS 30D polymer



Microparticules de glutathion et de S-nitrosoglutathion à base d'Eudragit® FS30D et obtenues par spray drying

S.U. Shah^{a,b}, M. Socha^a, C. Sejl^{c,d}, S. Gibaud^{a,*}

^a Faculté de pharmacie, université de Lorraine, EA 3452/CITHEFOR–5, rue Albert-Lebrun, 54000 Nancy, France

^b Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Gomal University, Dera Ismail Khan (KPK), Pakistan

^c Université de Lorraine, laboratoire de chimie-physique-macromoléculaire LCPM, UMR 7375, 54000 Nancy, France

^d CNRS, laboratoire de chimie-physique-macromoléculaire LCPM, UMR 7375, 54000 Nancy, France

Received 15 April 2016; accepted 8 September 2016
Available online 19 October 2016

KEYWORDS

Oral route;
Nitrosothiols;
Crohn's disease;
Gastro-resistant;
Methacrylates

Summary

Objective. – In recent years, S-nitrosoglutathione has been proposed for the treatment of Crohn's disease to prevent mucosal barrier failure. In this paper, we report the formulation of spray dried microparticles of glutathione and S-nitrosoglutathione based on Eudragit® FS 30D polymer (i.e. colon-specific delivery system).

Material and methods. – The influence of several spray-drying parameters (inlet temperature 80–150 °C, solvent flow 5–10 mL/min) was studied. The parameters that yielded the best formulations (inlet temperature 120 °C, outlet temperature 47 °C, solvent flow 5 mL/min and air flow 100%) were selected for further studies.

Results. – Scanning electron microscopy revealed that the resulting microparticles were spherical in shape. The powder X-ray diffraction patterns of pure GSH and GSNO showed sharp peaks that were not present in the microparticles, confirming a molecular dispersion of the drugs by the polymer. The stability of the drugs in the microparticles was confirmed by Fourier transform infrared spectroscopy. Release studies in phosphate buffer solutions showed fast release

* Corresponding author.

E-mail address: stephane.gibaud@univ-lorraine.fr (S. Gibaud).

MOTS CLÉS

Voie orale ;
Nitrosothiols ;
Maladie de Crohn ;
Gastro-résistant ;
Méthacrylates

at basic pH 7.4, sustained release at pH 6.8, but practically no release at the acidic pHs of 1.2, 3 and 6 for the pH-sensitive microparticles. The microparticles prevented the release of drugs at acidic pH while demonstrating fast release at basic pH 7.4; this suggests the suitability of these microparticles to be evaluated for specific colon targeting.

Conclusion. — Using Eudragit® FS 30D as a gastro-resistant rate-controlling polymer, S-nitrosoglutathione could be targeted to the colon for further studies in the treatment of inflammatory bowel diseases including Crohn's disease.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

But/Objectif. — Ces dernières années, le S-nitrosoglutathione a été proposé comme traitement possible de la maladie de Crohn pour prévenir la défaillance de la barrière intestinale. Dans cet article, nous décrivons la formulation de microparticules de glutathione et de S-nitrosoglutathione (formes à libération entérique à base d'Eudragit® FS30D) par *spray-drying*.

Matériel et méthodes. — L'influence de différents paramètres du *spray dryer* (température d'entrée 80–150 °C, débit du solvant 5–10 mL/min) a été étudiée. Les paramètres qui ont permis d'obtenir les meilleures formulations (température d'entrée 120 °C, température de sortie 47 °C, débit du solvant 5 mL/min et débit de l'air 100 %) ont été sélectionnés pour des études ultérieures.

Résultats. — La microscopie électronique à balayage a permis de mettre en évidence des microparticules sphériques. Les pics de diffraction des rayons X et caractéristiques du glutathione ou du S-nitrosoglutathione n'ont pas été retrouvés dans leurs formes microparticulaires respectives ; ceci a permis de confirmer la bonne dispersion des principes actifs dans le polymère. La stabilité de chaque composé dans les microparticules a été confirmée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. La libération des principes actifs dans du tampon phosphate a montré qu'il était possible d'obtenir une libération rapide à pH 7,4, une libération progressive à pH 6,8 et presque aucune libération à pH 1,2, 3 et 6. Ces microparticules limitent la libération à pH acide, alors que la libération devient très rapide à pH 7,4 ; ceci démontre l'intérêt d'évaluer ces microparticules dans le cadre d'une libération entérique.

Conclusion. — En utilisant l'Eudragit® FS 30D comme polymère gastro-résistant à libération contrôlée, le S-nitrosoglutathione pourrait cibler le côlon et être étudié de manière plus approfondie dans le traitement de la maladie de Crohn.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

The S-nitrosothiols (RSNO's) are a class of NO donors that exert a variety of physiological effects in the human body, including inhibition of platelet aggregation and vasorelaxation. RSNO's are proposed to be the endogenous species that mediates the physiological actions of NO [1]. RSNO's have been given specific attention not only because they store, transport and release NO but also because they are being used in the treatment of angina and circulatory diseases [2]. In recent years, S-nitrosoglutathione (GSNO) has also been proposed for the treatment of Crohn's disease to prevent mucosal barrier failure. It has been observed that GSNO improves human intestinal mucosal barrier functions in patients with inflammatory bowel disease [3]. Nevertheless, high doses of the S-nitrosothiols are required to obtain therapeutic effects because they release NO very quickly and are rapidly cleared from systemic circulation [4]. Therefore, certain delivery carriers are needed that could

slow the release of NO and make it available at the site of action.

Polymeric systems have been widely investigated because they can modulate drug activity by passive or active targeting to different tissues. Several polymeric systems in which the NO donors were incorporated into polymeric microparticles have been used for the efficient delivery of NO. These polymeric systems demonstrated stabilization and improved therapeutic effects. However, the drug release rates can differ according to the polymer used, whereas experimental conditions and methods used for encapsulation can affect particle size, morphology and encapsulation efficiency [5].

Spray-drying is the technique by which a liquid form (suspension, emulsion or dispersion) is transformed into solid form by passing through a hot gas. It is a continuous process of microencapsulation feasible for a variety of materials. It is widely used by the food and cosmetic industries and is also being used by the pharmaceutical industry for of the

dried forms of various drug products [6]. This technique represents a promising method for controlling the release of hydrophilic drugs, such as citrulline [7], and to improve their physicochemical stability [8]. The spray-drying technique has been described by a number of publications [9–12] to produce controlled release microparticles using water-insoluble and low permeability acrylic polymers including ammonium methacrylate copolymers (i.e. Eudragit®). It has been reported [10,13] that an increase in the inlet temperature was indirectly proportional to the particle size, whereas no correlation with the drug-release rates was found. Spray-drying is a complex one-step technological process that can be modulated by various parameters that affect the physicochemical properties and performance of the particles. However, the output is not controlled by an individual parameter but a combination of all factors [9]. These parameters include inlet temperature, outlet temperature, inlet air and content of feed [14].

The objective of this study was to develop spray-dried microparticles of glutathione (GSH) and S-nitrosoglutathione (GSNO) using the Eudragit® FS 30D polymer to provide effective colon-specific drug delivery. To the best of our knowledge, spray-dried microparticles of S-nitrosothiols using Eudragit® FS 30D as a pH-dependent rate-controlling polymer has not previously been reported in any literature.

Materials and Methods

Reduced GSH (Sigma Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France), GSNO (synthesized in dry form, ENSIC, Nancy, France, Pr Raphaël Schneider), Eudragit® FS 30D (a copolymer based on methyl acrylate, methyl methacrylate and methacrylic acid that dissolves by salt formation above pH 7.0, Evonik, Germany), ammonia (25% v/v), dichloromethane (CH₂Cl₂), dialysis tubing (Spectra/Por® molecular porous membrane tubing, MWCO 3500), syringe filters 0.5 µm (Millipore, France) and ultrapure water were used in all experiments. All chemicals were of analytical grade.

Preparation of microparticles

The GSH- and GSNO-loaded Eudragit® FS 30D microparticles were prepared by a spray-drying technique. In this technique, freely water-soluble drugs and a pH-dependent polymer (i.e. Eudragit® FS 30D) were used. Spray-dried Eudragit® FS 30D-GSH particles were prepared by mixing 20 mL of a 30% w/v Eudragit® FS 30D suspension (i.e., 6 g dry weight) with 80 g of water. Subsequently, 1 mL of 25% v/v ammonia was added dropwise to the above mixture with continuous stirring until the color of the mixture changed from milky white to transparent. The pH of this solution was 9.2. Next, 1.8 g of GSH (23% of the polymer mass) was dissolved in a mixture of 1.5 mL of water and 0.5 mL of ammonia and added dropwise to Eudragit® FS 30D solution with continuous stirring. The final solution was spray-dried using a Mini Spray Dryer Büchi 190 (Büchi, Rungis, France) at 100% airflow and various other parameter settings. Finally, the microparticles (Eudragit® FS 30D-GSH) were harvested and sealed in an airtight container with silica gel to protect them from moisture. An identical procedure and the

same amounts of the materials were used to make GSNO microparticles (Eudragit® FS 30D-GSNO).

Forty-nine batches (7 batches × 7 settings) of Eudragit® FS 30D-GSH and 49 batches of Eudragit® FS 30D-GSNO were prepared (inlet temperature 80–150 °C, solvent flow 5–10 mL/min) to select the best conditions. The outlet temperature, which was related to the inlet temperature was recorded. All batches were stored until the characterization studies were performed.

Encapsulation efficiency

The efficiency of the encapsulation of GSH and GSNO into the microparticles was determined by liquid-liquid extraction process. The GSH and GSNO microparticles were first dissolved in dichloromethane and subsequently diluted with phosphate buffer (pH 7.4, 0.15 M). After dilution, the solution was filtered through a membrane filter (0.5 µm), and the filtrate was spectrophotometrically analyzed for the drug concentrations. The GSNO concentrations were determined using the Griess and Saville methods [15,16], and the GSH concentrations were determined using Ellman's method [17].

The percentage encapsulation efficiency was calculated using the following formula [18]:

Encapsulation efficiency %

$$= \frac{\text{entrapped amount of drug per gram of particles}}{\text{theoretical amount of drug per gram of particles}} \times 100$$

Particle size

Particle sizes of Eudragit® FS 30 D-GSH and Eudragit® FS 30 D-GSNO microparticles were evaluated using a Zetasizer (Zetasizer, Malvern, Orsay, France). All measurements were performed in triplicate.

Fourier transform infrared spectroscopy

The Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy technique was used to detect the different functional groups and to evaluate any interactions between the drugs and polymer. The frequency shifts and splitting in the absorption peaks are the result of spectral variations, which are attributed to alterations in the bonds that express characteristic vibrational frequencies. Briefly, 6 mg of each drug and polymer was taken separately and mixed with 300 mg of KBr. A small amount of this mixed powder was compressed in a die to make a thin film. The film was placed in IR spectrophotometer (Vector 22 FT-IR spectrophotometer, Bruker, Wissembourg, France), and the spectra were recorded. The spectra were recorded for the pure drugs, the polymer and the microparticles of the polymer with the drugs [19].

Powder X-ray diffraction analysis

Powder X-ray diffraction (PXRD) measurements were performed to evaluate the physical state of the drugs after encapsulation by the polymer. The PXRD patterns were obtained using a Panalytical X'Pert Pro diffractometer

(Limeil–Brévannes, France) equipped with a Cu tube, a Ge (III) incident-beam monochromator ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) and an X'Celerator detector. The data collection was carried out in the scattering angle range $3\text{--}70^\circ$ with a 0.0167° step over 90 min.

Differential scanning calorimeter (DSC)

The DSC thermograms were determined during both cooling and heating using differential scanning calorimetry (DSC Q2000, TA Instruments) in quadruplicate. Before starting, the instrument was calibrated with indium between -90°C to 400°C . For each sample, 5 mg was heated in sealed aluminum pans (nitrogen environment at 50 mL/min). Each sample was heated/cooled in sealed aluminum pans (nitrogen environment at 50 mL/min). The ramp was $10^\circ\text{C}/\text{min}$ and the limit of detection was controlled from -90°C to 400°C .

Scanning electron microscopy

A scanning electron microscope (Hitachi FEG S4800 high-resolution electron microscope, Vélizy-Villacoublay, France) was used to investigate the surface topography and shape of the microparticles. Measurements were taken at low voltage (3 kV) to focus on the surface topography.

In vitro drug release studies

A classical method was used to perform drug release studies for microparticles. Briefly, 42.6 mg Eudragit® FS 30D-GSH microparticles or 62.5 mg of Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles were weighed and placed into 1-inch-long sections of dialysis tubing (Spectra/Por® molecular porous membrane tubing, molecular weight cut off: 3500 daltons) containing 2 mL of suspending buffer, and the ends were closed using thread. The tube was suspended in 500 mL of release medium (Phosphate buffer saline [PBS], pH 3, 6.8 or 7.4) in a beaker and stirred at 100 rpm while maintaining the temperature at 37°C . At predetermined time intervals, 1 mL of the release medium was withdrawn and replaced with 1 mL of the additional 37°C release medium. The amount of GSH released from the Eudragit® FS 30D-GSH microparticles was determined using Ellman's method [17], and the amount of GSNO released from Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles was determined using the Griess and Saville methods [15,16] with a UV/visible spectrophotometer (Cary

50 UV-Vis, Varian, Les Ulis, France). All of the measurements were performed in triplicate.

The experimental points were fit using the Weibull model [20]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad (1)$$

Where M_t is the amount of drug dissolved as a function of time t , M_∞ is total amount of drug being released. 'a' denotes a scale parameter that describes the time dependence whereas 'b' describes the shape of the dissolution curve progression.

Results and discussion

The aim of our work was to develop and characterize a new microparticle delivery system for S-nitrosothiols. We successfully prepared microparticles containing GSH and GSNO using Eudragit® FS 30D, which has a high encapsulation efficiency (Tables 1 and 2). Twenty-one batches were prepared using the spray-drying technique with various physical parameters. The parameters that yielded the best formulations (inlet temperature 120°C , outlet temperature 47°C , solvent flow 5 mL/min and air flow 100%) were selected for further studies (Tables 1 and 2). The spray-dried microparticles were negatively charged with mean particle sizes ranging from 5 to $7 \mu\text{m}$. We observed variations in size as functions of the spray-drying parameters. The process parameters including temperature and solvent flow had significant effects on the percentage yield and particle size distribution. The particles produced with high solvent flow (10 mL/min) were larger than the particles produced with a lower solvent flow (5 mL/min). This effect could be because a greater volume of solvent reaches the nozzle at the high solvent flow rates, thus allowing considerably less time for optimization and leading to variation in particle size [21,22]. The solvent flow had also a significant effect on the product yield: specifically, the higher the solvent flow rate, the lower the product yield. The reason for this could be that at high solvent flow rates, the spray pattern is non-uniform, and the solvent is sprayed at the walls of the drying chamber [21], which leads to a lower yield of the product. Low product yield values are common in spray-drying methods as reported earlier [23]. In batch 4, the high solvent flow and low inlet and outlet temperatures failed to efficiently convert the solution to microparticles, and no particles were

Table 1 Eudragit® FS 30D-GSH microparticles with different physical parameters.
Microparticules d'Eudragit® FS 30D-GSH et paramètres.

Parameters	Setting 1	Setting 2	Setting 3	Setting 4	Setting 5	Setting 6	Setting 7
Inlet temperature ($^\circ\text{C}$)	80	100	120	80	100	120	150
Outlet temperature ($^\circ\text{C}$)	37	41	47	37	41	47	52
Solvent flow (mL/min)	5	5	5	10	10	10	10
Production Yield (%)	$29 \pm 1^*$	$29 \pm 1^*$	31 ± 1	n.a.	$20 \pm 2^*$	$20 \pm 2^*$	$16 \pm 2^*$
Particle size (μm)	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	n.a.	7 ± 1	$7 \pm 1^*$	$7 \pm 1^*$
Encapsulation (%)	79 ± 2	82 ± 2	82 ± 1	n.a.	80 ± 2	$74 \pm 3^*$	$76 \pm 2^*$

n.a.: not applicable.

* Mann and Whitney test: $P < 0.05$ vs. setting 3; $N = 7$.

Table 2 Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles with different physical parameters.
Microparticules d'Eudragit® FS 30D-GSNO et paramètres.

Parameters	Setting 1	Setting 2	Setting 3	Setting 4	Setting 5	Setting 6	Setting 7
Inlet temperature (°C)	80	100	120	80	100	120	150
Outlet temperature (°C)	37	41	47	37	41	47	52
Solvent flow (mL/min)	5	5	5	10	10	10	10
Production Yield (%)	28 ± 1	27 ± 1*	29 ± 1	n.a.	22 ± 1*	20 ± 2*	17 ± 1*
Particle size (µm)	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	n.a.	7 ± 1	7 ± 1*	7 ± 1
Encapsulation (%)	84 ± 3	79 ± 3	83 ± 2	n.a.	76 ± 3	80 ± 2	78 ± 3

n.a.: not applicable.

* Mann and Whitney test: $P < 0.05$ vs. setting 3; $N = 7$.

recovered under these conditions. The inlet temperature had a significant role in drying and influenced the yield of particles. At lower inlet temperatures, the solvent was not completely evaporated from the finely atomized droplets, leading to formation of polymer films on the walls of drying chamber, which reduced the product yield as observed in the case of batch 4.

The possible degradation of GSNO in nitrites/nitrates is also a key point of the process. In fact, a preliminary experiment had been realized with a pure solution of GSNO that has been spray-dried under the same condition. No variation of the GSNO amount was observed in the spray-dried powder compared to the initial powder. We concluded that the degradation of GSNO was negligible and this was probably due to a very short time of contact between the GSNO and the oxygen of the air.

Fourier transformed Infrared spectroscopy

The FTIR spectral analyses for GSH, GSNO and their polymeric microparticles (Eudragit® FS 30D-GSH and Eudragit® FS 30D-GSNO) were performed to evaluate the interaction of the drugs with the polymer and to confirm the linkage of NO to (–SH) groups of GSH (Fig. 1). Each molecule demonstrates characteristic spectral bending and stretching vibrations due to specific functional groups under the influence of the IR radiation. These specific functional groups can be used as identification markers [24]. Comparing the FTIR spectra of pure GSH and GSNO, we can see the characteristic absorption peaks for N–H stretching bands for GSH were at 3249 and 3346 cm^{-1} [25], whereas for GSNO, these peaks were at 3168 and 3333 cm^{-1} . The vibration band at 3020 cm^{-1} for GSH was due to C–H stretching, and the characteristic thiol (–SH) stretching was observed at 2524 cm^{-1} [25,26]. The latter band disappeared in the spectrum for GSNO, which could be due to the formation of new nitroso bonds between the NO and thiol groups of GSH. The band vibrations at 1714 cm^{-1} and 1725 cm^{-1} in GSH and GSNO, respectively, represent the carboxylic groups (–C=O). However, the carboxylic groups of GSH and GSNO are not observed in their respective microparticles, possibly because they overlapped with the strong ester vibration of the polymer at 1734 cm^{-1} . The formation of a new small peak at 1530 cm^{-1} represents the nitroso bond (N=O) in GSNO, which is close to the 1486 cm^{-1} reported earlier by M. Piskorz and T. Urbanski [27]. Our results demonstrate that Eudragit® FS 30D shows a strong characteristic C=O vibration at 1734 cm^{-1} [24] and 1165 cm^{-1} due to the

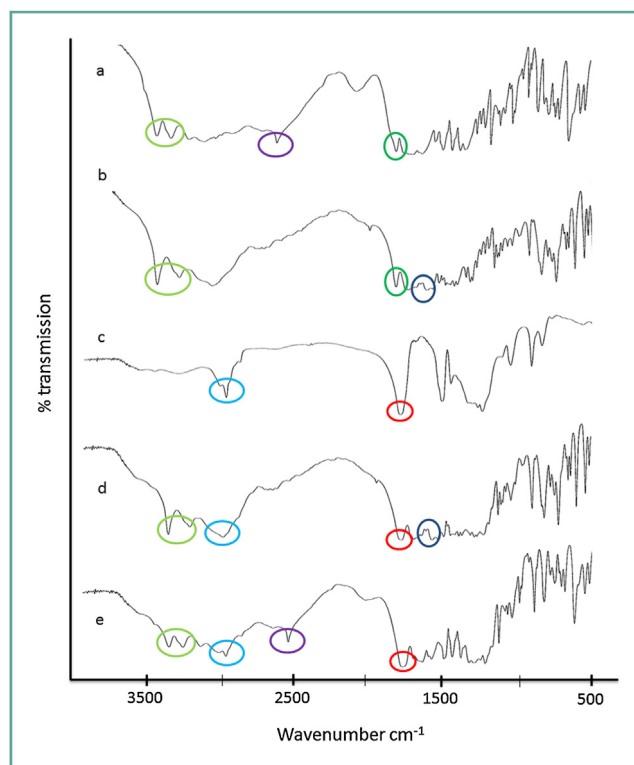


Figure 1. FTIR spectra of (a) GSH, (b) GSNO, (c) Eudragit® FS 30D, (d) Eudragit® FS 30D-GSNO, (e) Eudragit® FS 30D-GSH; (—) vibration of specific thiol (–SH) group for glutathione at 2524 cm^{-1} , (—) NH_2 stretch at 3250 and 3346 cm^{-1} and (—) C=O stretch at 1714 cm^{-1} , (—) N=O stretching vibrations at 1520 cm^{-1} for GSNO, (—) characteristic band of the C=O vibration of the esterified carboxyl groups at 1742 cm^{-1} for Eudragit® FS 30D and a wide absorption range of associated OH groups between 2500 and 3500 cm^{-1} superimposed by CH group (—) at 2954 cm^{-1} .
Spectre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) (a) du GSH, (b) du GSNO, (c) de l'Eudragit® FS 30D, (d) de l'Eudragit® FS 30D-GSNO, (e) et de l'Eudragit® FS 30D-GSH; (—) vibration du groupement thiol (–SH) du glutathion à 2524 cm^{-1} , (—) vibration du NH_2 à 1520 cm^{-1} du GSNO, (—) bande caractéristique du C=O des groupements carboxyliques estérifiés, à 1742 cm^{-1} de l'Eudragit® FS 30D et large bande d'absorption des groupes –OH associés entre 2500 et 3500 cm^{-1} qui se superpose à celle des groupes –CH (—) à 2954 cm^{-1} .

esterified carboxyl group. A strong CH vibration in Eudragit® FS 30D can be observed at 2954 cm^{-1} . We observed strong N–H bands from GSH and GSNO and the SH group of GSH in their polymeric form with Eudragit® FS 30D, indicating that

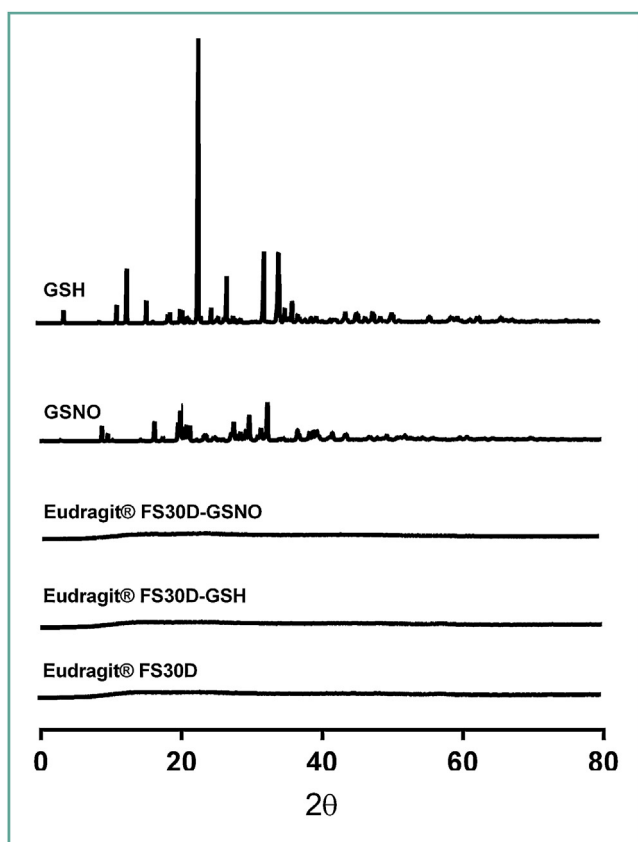


Figure 2. Powder x-ray diffraction (PXRD) pattern of GSH, GSNO and their microparticles.

Diffraction des rayons X sur poudre du GSH, du GSNO et des microparticules correspondantes.

there was no interaction between the two drugs and polymer Eudragit® FS 30D.

Powder X-ray diffraction analysis

As the most sensitive technique, PXRD provides information regarding the arrangement of the molecules within the crystal [28]. In this study, we obtained the diffraction patterns of pure GSH, GSNO, Eudragit® FS 30D and their microparticles (Fig. 2). The pure drugs GSH and GSNO demonstrated crystalline characteristics while the Eudragit® FS 30D polymer demonstrated amorphous characteristics. GSH demonstrated a high intensity peak at 22.5°C [29] and GSNO had two high intensity peaks at 19°C and 30°C. However, the high intensity crystalline peaks of GSH and GSNO were dramatically reduced in their polymeric microparticles with Eudragit® FS 30D, revealing the amorphous form of the microparticles due to the spray-drying process. The amorphous nature of microparticles improves the in vitro dissolution properties and bioavailability.

Differential scanning calorimeter (DSC)

The DSC can also be used to ascertain the drug-polymer miscibility. Thermograms were very similar for each formulation (Fig. 3) and did not show any melting point, which confirms that GSH and GSNO were not found under crystalline state.

Animesh et al. already found a glass transition temperature (T_g) of about 48°C using Eudragit® FS 30D samples [30]. In our experiment, no significant variation of the T_g was detected. The heat capacity (ΔC_p) was also very similar for each polymer. Since no significant variation was detected in this experiment, it can be deduced that, in our experimental conditions, GSH and GSNO does not lead to a visible effect (e.g. plasticizer effect).

Scanning electron microscopy

Spherical shape and smooth surface are two important factors that can contribute to good flow properties of microparticles [21]. In our experiment, Fig. 4 represents the SEM images of Eudragit® FS 30D polymer, Eudragit® FS 30D-GSH and Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles from left to right respectively. These images were taken at different magnifications to facilitate visual comparison. The spray-dried Eudragit® FS 30D-GSH and Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles were mostly spherical with smooth surfaces, and most of them had no visible pores on their surfaces [9,11]. From these images, a difference in shape and surface morphology can be observed between the loaded microparticles (i.e. Eudragit® FS 30D-GSH and Eudragit® FS 30D-GSNO) and the simple Eudragit® FS 30D microparticles; this could be due to the influence of the drug loading [9]. The blank Eudragit® FS 30D microparticles were wrinkled in structure, possibly due to the higher polymer percentage (i.e. 100% polymer). The shell may be formed early in the drying process, during which the polymer's soft surface folds to form wrinkled particles as previously described [31].

However, the amount of peptide or protein included in the polymeric network can decrease the lipophilicity of the matrix, delay the shell formation and, at the end, change the surface morphology. In previous work, an addition of albumin in the formulation also had an effect on the morphology and the density of the microparticles [32,33]. But we have also to care about a possible effect of GSH and GSNO as shell formers on their own leading to high concentrations of GSH or GSNO at the surface. This point will be discussed with drug release data.

We did not observe any visible drug crystals on the surface of the microparticles or among the particles, indicating that the drug did not crystallize at the surface of the microparticles.

Drug release

Eudragit® FS 30D is known to become soluble above pH 7.0. Hence, the drug release studies were carried out in phosphate buffered solutions at five different pH values (1.2, 3, 6, 6.8 and 7.4). Two formulations (Eudragit® FS 30D-GSH batch 3 and Eudragit® FS 30D-GSNO batch 3) were selected (Tables 1 and 2). As shown in Fig. 5 et 6, the formulations did not release the drug at the acidic pH's of 1.2, 3 or 6. An initial burst release of only 20% of was observed in the three formulations (Table 3). This could be due to the loss of drug bound to the surface of the microparticles, which would readily diffuse into the dissolution medium. The drug levels resulting from this initial burst release mechanism were constant throughout the experiment.

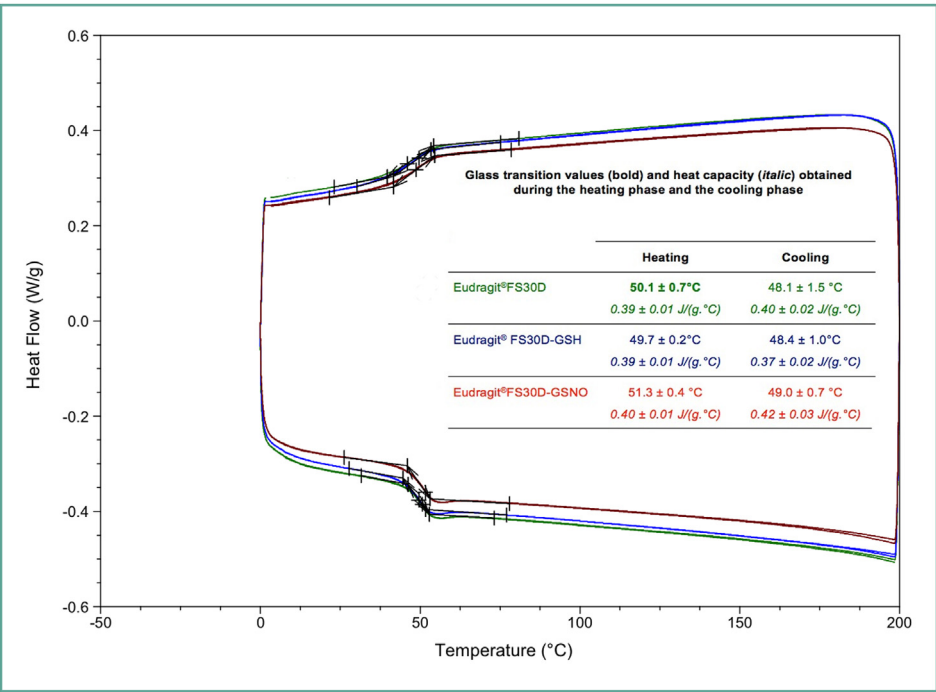


Figure 3. Differential scanning calorimetry (DSC) thermograms of each polymer (in green: Eudragit® FS 30D, in blue: Eudragit® FS 30D-GSH, in red: Eudragit® FS 30D-GSNO) showing heat and cool cycles at 10 °C/min. The table gives the mean values (± SD) of the glass transition (Tg) from 4 experiments.

Thermogrammes DSC de chaque polymère (en vert : Eudragit® FS 30D, en bleu : Eudragit® FS 30D-GSH, en rouge : Eudragit® FS 30D-GSNO) montrant les cycles de chauffage et de refroidissement à 10°C/min. Le tableau donne les valeurs moyennes (± ET) des températures de transition vitreuse (Tg) à partir de 4 expériences.

At pH 6.8, the microparticles exhibited a pattern of sustained release for more than 10h. Due to the complex process, the Weibull model did not fit these curves well. This pH is near the pH that is observed in the small intestine (pH 6 in the duodenum, increasing to pH 7.4 in the terminal ileum), and we propose that our formulation can deliver the drug in this portion and in the colon where the inflammation due to Crohn’s disease occurs. Seventy-five percent of the drug was released from both formulations within 2 h at pH 7.4 (Figs. 5 et 6) (Table 3). The Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles released only 86.5% of the initial concentrations of GSNO: the remaining 13.5% was in the form of its nitrite degradation product (data not shown).

The sustained release properties of these microparticles in acidic conditions could ensure their protection in the

upper gastro-intestinal tract (GIT) and permit their use as a specific drug delivery system to target the intestine. Several studies have shown that GSNO can be used as a potential treatment to prevent mucosal barrier failure in Crohn’s disease [34], thus the colon-specific targeted drug delivery of GSNO via Eudragit® FS 30D-based polymeric microparticles could be proposed for experiments to treat Crohn’s disease. To achieve therapeutic effects of NO donors, a very high dose is usually required, not only because the NO is released very quickly but also because the product is rapidly transformed to nitrites and nitrates [35]. Therefore, a delivery system is required to reduce the rate of the release of NO. To overcome these problems, we used Eudragit® FS 30D to directly encapsulate an NO donor (GSNO), which produces a pH-dependent sustained release

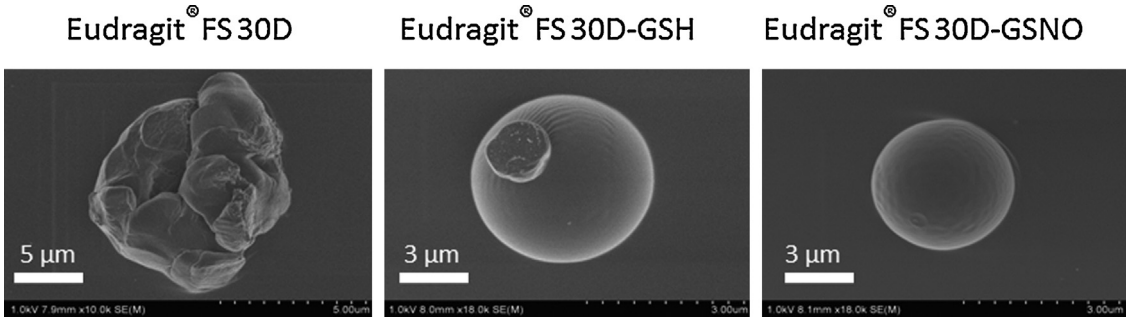


Figure 4. Scanning electron microscopy (SEM) pictures of microparticles at different magnification.

Photographies de microparticules obtenues en microscopie électronique à balayage (MEB) à différents grossissements.

Table 3 Release parameters of Eudragit® FS 30D-GSH and Eudragit® FS 30D-GSNO microparticles using Weibull model. *Paramètres obtenus avec le modèle de Weibull concernant la libération à partir de microparticules d'Eudragit® FS 30D-GSH et d'Eudragit® FS 30D-GSNO.*

pH	Eudragit® FS 30D-GSH		Eudragit® FS 30D-GSNO	
	Q_{∞} (%)	T75%	Q_{∞} (%)	T75%
1.2	22.8 ± 0.3	45 min	16.0 ± 0.5	46 min
3	18.3 ± 0.2	44 min	15.2 ± 0.5	34 min
6	24.4 ± 2.8	1 h 35 min	20.5 ± 0.4	41 min
6.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.4	100.2 ± 1.2	1 h 59 min	86.5 ± 1.4	1 h 13 min

n.d.: not determined by the Weibull model

profile under basic conditions, thus specifically targeting the colon. To our knowledge, there are no studies so far dealing with the direct encapsulation of a drug into Eudragit® FS 30D polymer by the spray-drying technique. However, some articles have described the application of Eudragit® FS 30D to hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and gelatin capsules [36,37]. In a set of experiments aimed at the colonic release of paracetamol to achieve enteric properties, the drug was enclosed in HPMC capsules, which were subsequently coated with the Eudragit® FS 30D polymer. The study demonstrated that the capsules coated with Eudragit® FS 30D were resistant to the gastric conditions of acidic pH 1.2 for 2 h followed by 1 h at pH 6.8 and did not release the complete drug until they reached the small intestine and proximal colon in an average time of 6.9 h post-dose [36]. In a further study [37], the authors showed that gelatin capsules coated with Eudragit® FS 30D released the drug after the pH was changed from pH 1.2 or 6.8 to 7.5, and this

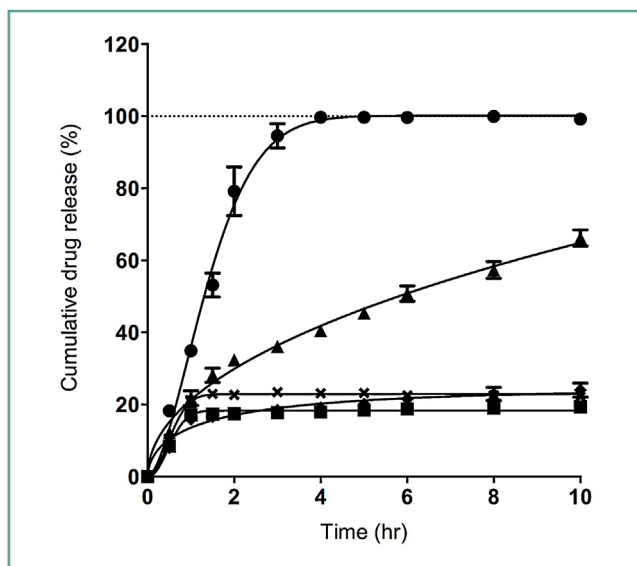


Figure 5. Drug release of GSH (GSH + GSSG) from microparticles at different pH values, - x - pH 1.2, - ■ - pH 3, - ◆ - pH 6, - ▲ - pH 6.8, - ● - pH 7.4, (N=3, mean value \pm S.D.). *Libération du GSH (GSH + GSSG) à partir des microparticules à différents pH, - x - pH 1.2, - ■ - pH 3, - ◆ - pH 6, - ▲ - pH 6.8, - ● - pH 7.4, (n=3, valeur moyenne \pm E.T.).*

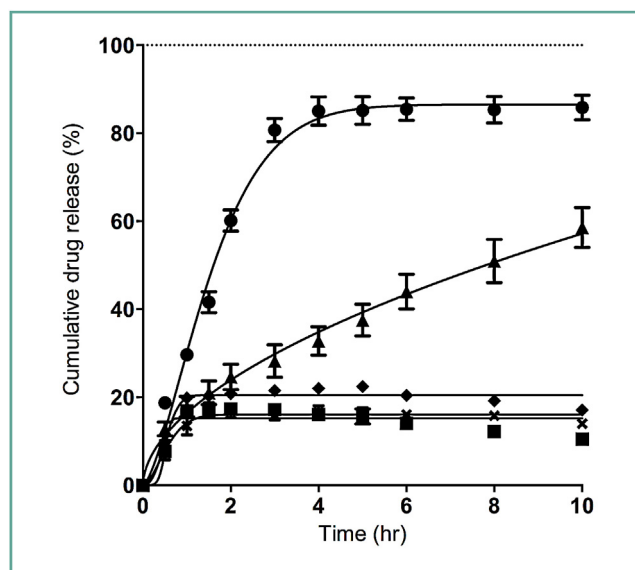


Figure 6. Drug release of GSNO from microparticles at different pH values, - x - pH 1.2, - ■ - pH 3, - ◆ - pH 6, - ▲ - pH 6.8, - ● - pH 7.4, (N=3, mean value \pm S.D.). *Libération du GSNO à partir des microparticules à différents pH, - x - pH 1.2, - ■ - pH 3, - ◆ - pH 6, - ▲ - pH 6.8, - ● - pH 7.4, (n=3, valeur moyenne \pm E.T.).*

formulation was considered to be a promising transport system to target the ileo-colonic area. They also showed that the formulation with 7 h lag time could be used for colonic delivery. Several other studies showed that Eudragit® FS 30D could be successfully used as a pH-dependent polymer for drugs intended to be carried to ileocecal region for the treatment of mid to distal ulcerative colitis [38]. The release profiles of GSH and GSNO (Figs. 5 et 6) showed that the drug levels were constant until the end of experiment after the complete release of drug at pH 7.4, demonstrating that the Eudragit® FS 30D polymer could be used successfully as a polymeric carrier for unstable NO donors.

Conclusions

Spray-dried microparticles were developed to provide an easy approach to the delivery of S-nitrosothiols to the lower

GIT, especially the region of the colon. The spray-drying technique allowed us to produce microparticles in the size range of 5 to 7 μm with high encapsulation efficiency. FTIR studies confirmed the stability of the drugs in the microparticles; PXRD and DSC confirmed an amorphous state of the microparticles. SEM confirmed the smooth surface and spherical shape of the particles, which are required for good flow properties. Using Eudragit® FS 30D as a gastro-resistant rate-controlling polymer, the drug could be targeted to the colon for further studies in the treatment of Crohn's disease.

Declaration of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgment

The authors acknowledge Pierrick Durand for the PXRD experiments (CRM2, université de Lorraine, Nancy, France). S. Ullah Shah also acknowledges funding support by Gomal University, Dera Ismail Khan, Pakistan for this research work. S-nitrosoglutathione (GSNO) in dry form has been synthesized by Wen Wu under the supervision of Pr Raphaël Schneider (ENSIC, laboratoire réactions et génie des procédés [LRGP], Nancy, France). We thank Pr Jean Six (université de Lorraine, laboratoire de chimie-physique-macromoléculaire LCPM, UMR 7375, 54000 Nancy, France) for its fruitful discussion.

References

- [1] Tullett JM, Rees DD, Shuker DE, Gescher A. Lack of correlation between the observed stability and pharmacological properties of S-nitroso derivatives of glutathione and cysteine-related peptides. *Biochem Pharmacol* 2001;62:1239–47.
- [2] Wang K, Hou Y, Zhang W, Ksebati MB, Xian M, Cheng JP, et al. ¹⁵N NMR and electronic properties of S-nitrosothiols. *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9:2897–902.
- [3] Iqbal J, Shahnaz G, Dünhaupt S, Müller C, Hintzen F, Bernkop-Schnürch A. Preactivated thiomers as mucoadhesive polymers for drug delivery. *Biomaterials* 2012;33:1528–35.
- [4] Katsumi H, Nishikawa M, Yasui H, Yamashita F, Hashida M. Prevention of ischemia/reperfusion injury by hepatic targeting of nitric oxide in mice. *J Controlled Release* 2009;140:12–7.
- [5] Saraiva J, Marotta-Oliveira SS, Cicillini SA, Eloy JdO, Marchetti JM. Nanocarriers for nitric oxide delivery. *J Drug Deliv* 2011;2011:936438, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/936438>.
- [6] Patel HV, Shah MR, Kapadiya SB, Patel NK. Spray dried microparticles for controlled delivery of fluconazole using factorial design. *Int J Res Pharm Biomed Sci* 2013;4:582–9.
- [7] Bahri S, Zerrouk N, Lassoued MA, Tsapis N, Chaumeil JC, Sfar S. Préparation des microsphères de citrulline à ciblage colique par la technique de spray drying. *Ann Pharm Fr* 2014;72:132–40.
- [8] Guterres SS, Beck RCR, Pohlmann AR. Spray-drying technique to prepare innovative nanoparticulated formulations for drug administration: a brief overview. *Braz J Phys* 2009;39:205–9.
- [9] Durrigl M, Kwokal A, Hafner A, Segvic Klaric M, Domicic A, Cetina-Cizmek B, et al. Spray dried microparticles for controlled delivery of mupirocin calcium: process-tailored modulation of drug release. *J Microencapsul* 2011;28:108–21.
- [10] Esposito E, Roncarati R, Cortesi R, Cervellati F, Nastruzzi C. Production of Eudragit microparticles by spray-drying technique: influence of experimental parameters on morphological and dimensional characteristics. *Pharm Dev Technol* 2000;5:267–78.
- [11] Kristmundsdóttir T, Gudmundsson ÓS, Ingvarsdóttir K. Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying. *Int J Pharm* 1996;137:159–65.
- [12] Pignatello R, Vandelli M, Giunchedi P, Puglisi G. Properties of tolmetin-loaded Eudragit RL100 and Eudragit RS100 microparticles prepared by different techniques. *STP Pharma Sci* 1997;7:148–57.
- [13] Rassa G, Gavini E, Spada G, Giunchedi P, Marceddu S. Ketoprofen spray-dried microspheres based on Eudragit® RS and RL: study of the manufacturing parameters. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34:1178–87.
- [14] Mishra M, Mishra B. Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate. *Yakugaku Zasshi* 2011;131:1813–25.
- [15] Heines SV. Peter Griess: discoverer of diazo compounds. *J Chem Educ* 1958;35:187.
- [16] Saville B. A scheme for the colorimetric determination of microgram amounts of thiols. *Analyst* 1958;83:670–2.
- [17] Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70–7.
- [18] Ranjha N, Khan I, Naseem S. Encapsulation and characterization of flurbiprofen loaded poly(C-caprolactone)–poly(vinylpyrrolidone) blend microspheres by solvent evaporation method. *J Sol-Gel Sci Technol* 2009;50:281–9.
- [19] Khan IU, Serra CA, Anton N, Vandamme T. Continuous-flow encapsulation of ketoprofen in copolymer microbeads via co-axial microfluidic device: influence of operating and material parameters on drug carrier properties. *Int J Pharm* 2013;441:809–17.
- [20] Papadopoulou V, Kosmidis K, Vlachou M, Macheras P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *Int J Pharm* 2006;309:44–50.
- [21] Anish C, Upadhyay AK, Sehgal D, Panda AK. Influences of process and formulation parameters on powder flow properties and immunogenicity of spray dried polymer particles entrapping recombinant pneumococcal surface protein A. *Int J Pharm* 2014;466:198–210.
- [22] Patel A, Soni T, Thakkar V, Gandhi T. Effect of polymeric blend on the dissolution behavior of spray-dried microparticles. *Int J Res Pharm Chem* 2011;1:690–701.
- [23] Al-Zoubi N, Alkhatib HS, Bustanji Y, Aiedeh K, Malamataris S. Sustained-release of buspirone HCl by co spray-drying with aqueous polymeric dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:735–42.
- [24] Khan IU, Stolch L, Serra CA, Anton N, Akasov R, Vandamme TF. Microfluidic conceived pH sensitive core–shell particles for dual drug delivery. *Int J Pharm* 2015;478:78–87.
- [25] Balavandy S, Shameli K, Biak DRBA, Abidin Z. Stirring time effect of silver nanoparticles prepared in glutathione mediated by green method. *Chem Cent J* 2014;8:11.
- [26] Ahmed M. Synthesis and structural analysis of copper (II) glutathione complexes via Cu-S linkage. *World Appl Sci J* 2014;29:1357–62.
- [27] Piskorz M, Urbanski T. Ultraviolet and infrared spectra of some nitrosamines. *Bull Acad Pol Sci Ser Sci Chim* 1963;11:607–13.
- [28] Khan IU, Ranjha NM, Mehmood HQ. Development of ethylcellulose-polyethylene glycol and ethylcellulose-polyvinyl pyrrolidone blend oral microspheres of ibuprofen. *Anglais* 2010;20:439–44.
- [29] Lopodota A, Trapani A, Cutrignelli A, Chiarantini L, Pantucci E, Curci R, et al. The use of Eudragit RS 100/cyclodextrin nanoparticles for the transmucosal administration of glutathione. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;72:509–20.
- [30] Animesh K, Afrasim M, Bommareddy RR, Ayaz A, Shrivastava HG. Applicability and approaches of (meth) acrylate

- copolymers (Eudragits) in novel drug delivery systems. *Curr Drug Ther* 2013;7:219–34.
- [31] Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharm Res* 2008;25:999–1022.
- [32] Vanbever R, Mintzes JD, Wang J, Nice J, Chen D, Batycky R, et al. Formulation and physical characterization of large porous particles for inhalation. *Pharm Res* 1999;16:1735–42.
- [33] Bosquillon C, Lombry C, Preat V, Vanbever R. Influence of formulation excipients and physical characteristics of inhalation dry powders on their aerosolization performance. *J Control Release* 2001;70:329–39.
- [34] Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007;132:1344–58.
- [35] Wu W, Gaucher C, Diab R, Fries I, Xiao YL, Hu XM, et al. Time lasting S-nitrosoglutathione polymeric nanoparticles delay cellular protein S-nitrosation. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;89: 1–8.
- [36] Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Petereit H-U, Schminke C, et al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm* 2002;231:83–95.
- [37] Dvorackova K, Rabiskova M, Muselik J, Gajdziok J, Bajerova M. Coated hard capsules as the pH-dependent drug transport systems to ileo-colonic compartment. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37:1131–40.
- [38] Bott C, Rudolph M, Schneider A, Schirmacher S, Skalsky B, Petereit HU, et al. In vivo evaluation of a novel pH- and time-based multiunit colonic drug delivery system. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:347–53.

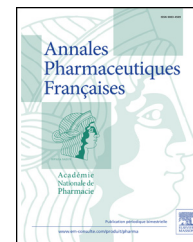


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Liquid chromatography and tandem mass spectrometry method for quantitative determination of pioglitazone and its metabolite 5-hydroxy pioglitazone in human plasma



Méthode de détermination quantitative, rapide et sensible, par chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem de la pioglitazone et son métabolite, 5-hydroxy pioglitazone, dans le plasma humain

R. Chinnalalaiah^{a,b,*}, R. Pigili^{a,b}, S.R. Avanapu^c

^a Department of pharmaceutical chemistry, Joginpally B.R. Pharmacy College, Yenkapally(V), Amdapur X road, Moinabad R.R. district, 500075 Hyderabad, Telangana, India

^b Aizant drug research solutions, 500014 Hyderabad, Telangana, India

^c Department of pharmacology, Bhaskar pharmacy college, Moinabad, 500075 Hyderabad, Telangana, India

Received 1st June 2016; accepted 22 July 2016

Available online 19 September 2016

KEYWORDS

LCMS;
Pioglitazone;
LCMS validation;
Hydroxypioglitazone

Summary A liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) based method was developed for the simultaneous estimation of pioglitazone and its active metabolites in human plasma for applicability to pharmacokinetic studies. The chromatographic separation was carried on the reversed phase Peerless Basic C18, column (100 × 4.6 mm, 5 μm) at column temperature of 40 °C using a binary mobile phase consisting of methanol: 5 mM ammonium acetate in 0.1% formic acid (80:20, v/v). The mobile phase was run at a flow rate of 1 mL/min and the sample injection was 10 μL. The method utilized pioglitazone D4 (IS1) and 5-hydroxyl pioglitazone M-IV D4 (IS2) as an internal standard. The linearity of the method was validated

* Corresponding author. Department of pharmaceutical chemistry, Joginpally B.R. Pharmacy College, Yenkapally(V), Amdapur X road, Moinabad R.R. district, 500075 Hyderabad, Telangana, India.

E-mail address: lalubpharm@gmail.com (R. Chinnalalaiah).

over the range of 6.04–1503.21 ng/mL for pioglitazone and 6.01–1496.28 ng/mL for 5-hydroxyl pioglitazone. The mean extraction recovery of PIO & HPIO from the spiked plasma was found to be 94.92% for pioglitazone and 96.13% for 5-hydroxy pioglitazone. The developed method can be successfully employed in healthy human volunteers to monitor the pharmacokinetics profile of pioglitazone.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

LC-MS ;
Pioglitazone ;
LC-MS validation ;
Hydroxypioglitazone

Résumé Une méthode par chromatographie tandem liquide-spectrométrie de masse (LC-MS/MS) a été développée pour l'estimation simultanée de la pioglitazone (PIO) et de ses métabolites actifs dans le plasma humain pour l'application à des études pharmacocinétiques. La séparation chromatographique a été réalisée sur la phase inverse *Peerless Basic C18* avec une colonne (100 × 4,6 mm, 5 µm) à une température de colonne de 40 °C, en utilisant une phase mobile binaire méthanol : acétate d'ammonium 5 mM dans de l'acide formique à 0,1 % (80:20, v/v). La séparation a été effectuée à un débit de 1 mL/min et l'injection de l'échantillon était de 10 µL. La pioglitazone D4 (IS1) et 5-hydroxy pioglitazone M-IV D4 (IS2) ont été utilisées comme étalons internes. La linéarité de la méthode a été validée sur la plage de 6,04–1503,21 ng/mL pour la pioglitazone et 6,01 à 1496,28 ng/mL pour l'hydroxy pioglitazone (HPIO). Les coefficients moyens d'extraction dans du plasma additionné ont été de 94,92 % pour la PIO et 96,13 % pour la HPIO. La méthode développée peut être utilisée avec succès chez des volontaires humains sains pour étudier le profil pharmacocinétique de la pioglitazone.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Background

Pioglitazone hydrochloride is a thiazolidinedione derivative [1–3] with oral anti-hyperglycaemic activity used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Chemically is a thiazolidinedione derivative with an IUPAC name (±)-5-{4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl) ethoxy]benzyl}-2,4-thiazolidinedione hydrochloride. The chemical structure of pioglitazone and 5-hydroxy pioglitazone is shown in Fig. 1. It shows hypoglycaemic effect by binding to PPAR γ (peroxisome proliferator

activated receptors gamma) and thus by increasing the insulin sensitivity in liver results in increases insulin dependent glucose disposal and decreased liver glucose output. It controls the glucose and lipid metabolism in the muscle, liver and adipose tissue by modulating the transcription of insulin sensitive genes [4–6].

In the present study, estimation of pioglitazone and its metabolites 5-hydroxypioglitazone in human plasma (Fig. 1) were presented using LCMS-MS method. According to literature survey, a few analytical methods such as HPLC [7–9], HPTLC [10] and LCMS/MS [11,12] were reported for quantification of pioglitazone in pharmaceutical dosage form and in biological fluids as well. However, LCMS/MS method is very important method for determining drugs in biological samples such as plasma, serum, urine and other fluids.

Experimental

Material and methods

Pioglitazone hydrochloride, hydroxyl pioglitazone M-IV, pioglitazone D4 were obtained from Vivans Life Sciences Pvt. Ltd India. Hydroxyl pioglitazone M-IV D4- was purchased from Clearsynth Labs Limited, Mumbai, India. Ammonium acetate, dimethyl sulfoxide and formic acid were obtained from Merck (Bangalore, India). Methanol HPLC grade obtained from JT Barker (Gurgaon, India). HPLC grade water was obtained from RANKEM (India) and Strata-X 33 µm Polymeric sorbent were obtained from Phenomenex.

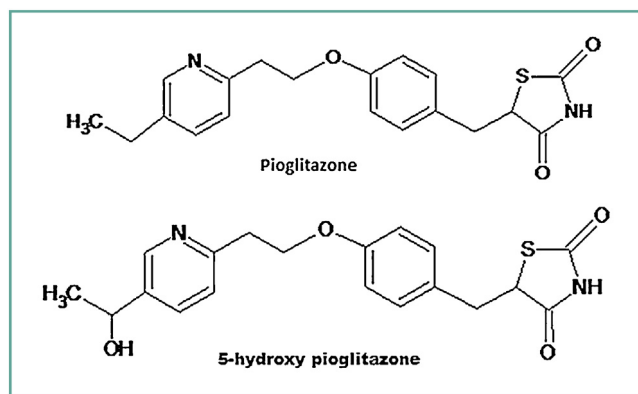


Figure 1. Chemical structures of pioglitazone and 5-hydroxy pioglitazone.
Structures chimiques de la pioglitazone et de la 5-hydroxy pioglitazone.

Plasma batches containing K₂EDTA (salt of ethylenediaminetetraacetic acid tripotassium) were obtained from Yash Laboratories, Pune, India.

LC-MS/MS instrumentation and chromatographic conditions

The analysis was performed on a modular HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan) coupled to AB Sciex API-4000 mass spectrometer (Applied Biosystems, Ontario, Canada), equipped with an electrospray ion interface operating in positive mode using nitrogen as the nebulizer, auxiliary, collision, and curtain gas. The HPLC system consisted of two LC- 10AT VP pumps, online DGU-20A3 solvent degasser, a SIL-HTc autosampler, and a VP CTO-10AS VP column oven. The samples solutions were run through Peerless Basic C18, 100 × 4.6 mm, 5 μm (Make: Chromatopak) column and column oven maintained at 40 °C. The mobile phase consisted HPLC grade methanol: 5 mM ammonium acetate in 0.1% formic acid (80:20, v/v) was delivered with a flow rate of 1 mL/min. The sample injection volume was 10 μL and the run time was 2.5 min. Data acquisition and processing was performed using analyst software (version 1.4.2, Applied Biosystems, Ontario, Canada).

Preparation of pioglitazone and hydroxyl pioglitazone stock solution

Weighed about 5.5 mg of pioglitazone hydrochloride and 2 mg of hydroxy pioglitazone M-IV working standards separately and transferred to a separate 5 mL and 2 mL of clean glass volumetric flasks, respectively dissolved in HPLC grade methanol and made up the volume with the same to produce a solution of 1 mg/mL. The stock solutions were diluted to suitable concentrations using a mixture of methanol and Milli Q water (diluent) in the ratio of (60:40 v/v) for spiking into plasma to obtain calibration curve (CC) standards, quality control (QC) samples and DIQC samples.

Pioglitazone d4 and hydroxy pioglitazone M-IV d4 stock solution (internal standards)

Weighed about 5 mg of pioglitazone d4 and hydroxy pioglitazone M-IV d4 working standard and transferred to a 5-mL clean glass volumetric flask, dissolved in dimethyl sulfoxide and made up the volume with the same to produce a solution of 1 mg/mL. The stock solutions were diluted to suitable concentration using diluent for internal standard dilution.

Solid phase extraction (SPE) procedure for extracted sample preparation

Solid phase extraction was used to isolate the pioglitazone/hydroxyl pioglitazone M-IV and its IS from human plasma 50 μL plasma spiked with 10 μL of internal standard dilution (pioglitazone d4 and hydroxy pioglitazone M-IV d4 at a concentration of 100.000 ng/mL of both). Then, swirl the fluid for 2 min and added 500 μL of water. Load the entire content of the sample in to Strata X 33 μm polymeric sorbent (30 mg/1 mL) cartridges that were pre-conditioned

Table 1 Optimized chromatographic conditions. *Conditions chromatographiques optimisées.*

Instrumentation	Optimized chromatographic conditions
LC-MS/MS equipment	API-4000, AB Sciex Triple quadrupole, Applied Biosystems (USA)
Ionization mode	Positive ionization mode
Mobile phase	HPLC grade methanol: 5 mM ammonium acetate in 0.1% formic acid (80:20, v/v)
Flow rate	1 mL/min
Injection volume	10 μL
Runtime	2.5 min
Data software	Analyst 1.6.1

with 1.0 mL of HPLC grade methanol followed by 1.0 mL 100 mM ammonium acetate buffer.

Results and discussions

LCMS/MS optimized conditions

The main objective of the present work is to develop a simple, sensitive, rapid and economic LCMS/MS method for PIO and HPIO in human plasma. In optimization of chromatographic conditions, a series of trials were conducted using acetonitrile, phosphate, acetate and citrate buffers with different pH ranges to separate the drug samples from human plasma. The chromatographic conditions were optimized and the acceptable retention and separation of PIO and HPIO was obtained using the optimized mobile phase consisting, 5 mM ammonium acetate in formic acid and methanol in the ratio of 20:80% v/v at a flow rate of 1 mL/min and injection volume of 10 μL (Table 1). A simple solid-liquid extraction method has been employed for the extraction of pioglitazone, hydroxyl pioglitazone, pioglitazone D4 and hydroxyl pioglitazone M-IV D4 from human plasma. The LC-MS/MS method described here satisfies the requirement of routine analyses since it has a short run time (2.5 min), which has advantages over other methods described in the literature. The mass spectroscopy optimization was performed by injecting the plasma samples of pioglitazone, hydroxyl along with internal standards pioglitazone M IV, pioglitazone D4 and hydroxyl pioglitazone M-IV D4 and their m/z value was 357.30, 373.20, 361.10 and 377.10 in positive ion mode. The mass spectrum of pioglitazone and 5-hydroxy pioglitazone was given in Fig. 2. The developed method gave a symmetric peak at a retention time of 1.70 min for pioglitazone and 1.36 min for 5-hydroxy pioglitazone. The chromatograms of blank, sample and LLOQ sample were represented in Fig. 3.

LC-MS/MS method validation

LC-MS/MS is one of the most powerful analytical tool for the determination of pharmacokinetics studies. The proposed LC-MS/MS method was validated according to FDA guidelines [13,14]. The fundamental parameters for validation include

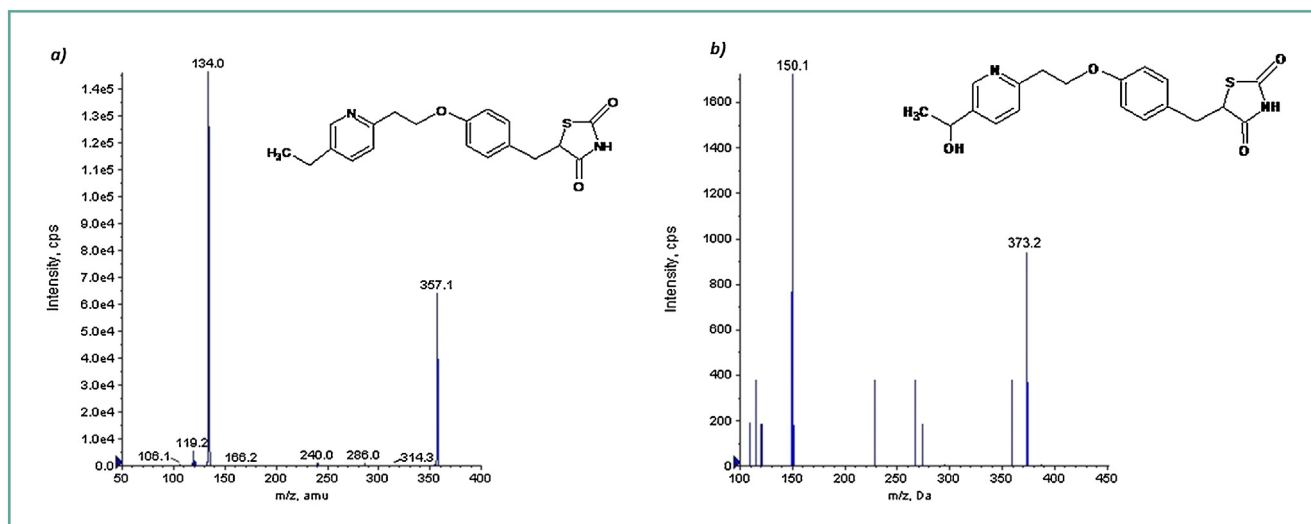


Figure 2. Product ion mass spectra $[M+H]^+$ of: a: pioglitazone; b: product ion mass spectra $[M+H]^+$ of 5-hydroxy pioglitazone. *Le produit des spectres de masse d'ions $[M+H]^+$: a : la pioglitazone ; b : la pioglitazone 5-hydroxy.*

selectivity, linearity, accuracy, precision, matrix effect and stability.

Selectivity

To establish the selectivity of the method, possible interference at the retention time of PIO and IS due to endogenous plasma components were checked during the validation. Selectivity was performed by testing six batches of K_2 EDTA blank plasma and the mass detection of extracted blank plasma gave good selectivity of both drug and IS. No interferences were found at the retention times of analytes and IS.

Accuracy and precision

Accuracy and precision method performance was evaluated by analysing six replicate for PIO & HPIO at three concentration levels, i.e., LQC, MQC and HQC. The intra-assay accuracy and precision of plasma samples of PIO was assessed on the same day. The inter-assay precision was determined by analyzing the four levels of QC samples on five different runs. This method showed excellent intra- and inter-day precision and accuracy results and found within the acceptance limits. The results are presented in Tables 2 and 3.

Linearity and LLOQ

Calibration curves were plotted as the peak area ratio (pioglitazone/pioglitazone D4) versus concentration for PIO and the peak area ratio (hydroxy pioglitazone/hydroxy pioglitazone-D4) versus concentration for HPIO. All the calibration curves were found to be linear over the concentration range of 6.04–1503.21 ng/mL for pioglitazone and 6.01–1496.28 ng/mL for hydroxyl pioglitazone. The coefficient correlation (r^2) value was found consistently greater than 0.9900 during the course of validation.

Recovery and matrix effect

Recoveries of the pioglitazone and IS from human plasma were determined by comparing peak area of extracted LQC, MQC and HQC analyte standard with non-extracted standard. A recovery of more than 50% was considered adequate to obtain required sensitivity. The overall mean recovery of pioglitazone, hydroxyl pioglitazone, pioglitazone D4 and hydroxyl pioglitazone D4 was good and reproducible and found to be in the range of 94.04–98.04% respectively.

Matrix effect is defined as the effect of co-eluting residual matrix components of a biological sample on the ionization of the target analyte. It was expressed as internal standard normalized matrix factor and it was varied from 0.990–1.001 and the results indicates there is no ionization suppression or enhancement in plasma samples. The results of recovery and matrix effect was summarised in Table 4.

Stability

The freeze-thaw stability studies for PIO & HPIO was found to be within the limits as per the guidelines. Six replicates of LQC and HQC were analyzed on five freeze-thaw cycles. Six replicates of LQC and HQC were retrieved from deep freezer (-70°C) after five freeze-thaw cycles and were quantified against the freshly spiked calibration curve standards. Long-term stability of PIO & HPIO in QC samples was studied after 60 days of storage at 20°C . In the short-term stability, three aliquots of low and high QC samples in six replicates were thawed at room temperature (20°C) for 24 h. The auto sampler study was evaluated for low and high QC samples under auto sampler conditions for 56 h period storage before being analyzed. Bench to stability was performed with six replicates of thawed plasma LQC and HQC samples at room temperature for 15 h period on laboratory bench before extraction. The stock solutions stability was conducted for PIO & HPIO and was found to be stable for 17 days when stored in the refrigerator ($2-8^\circ\text{C}$). All the results were found within the acceptable limits and it was

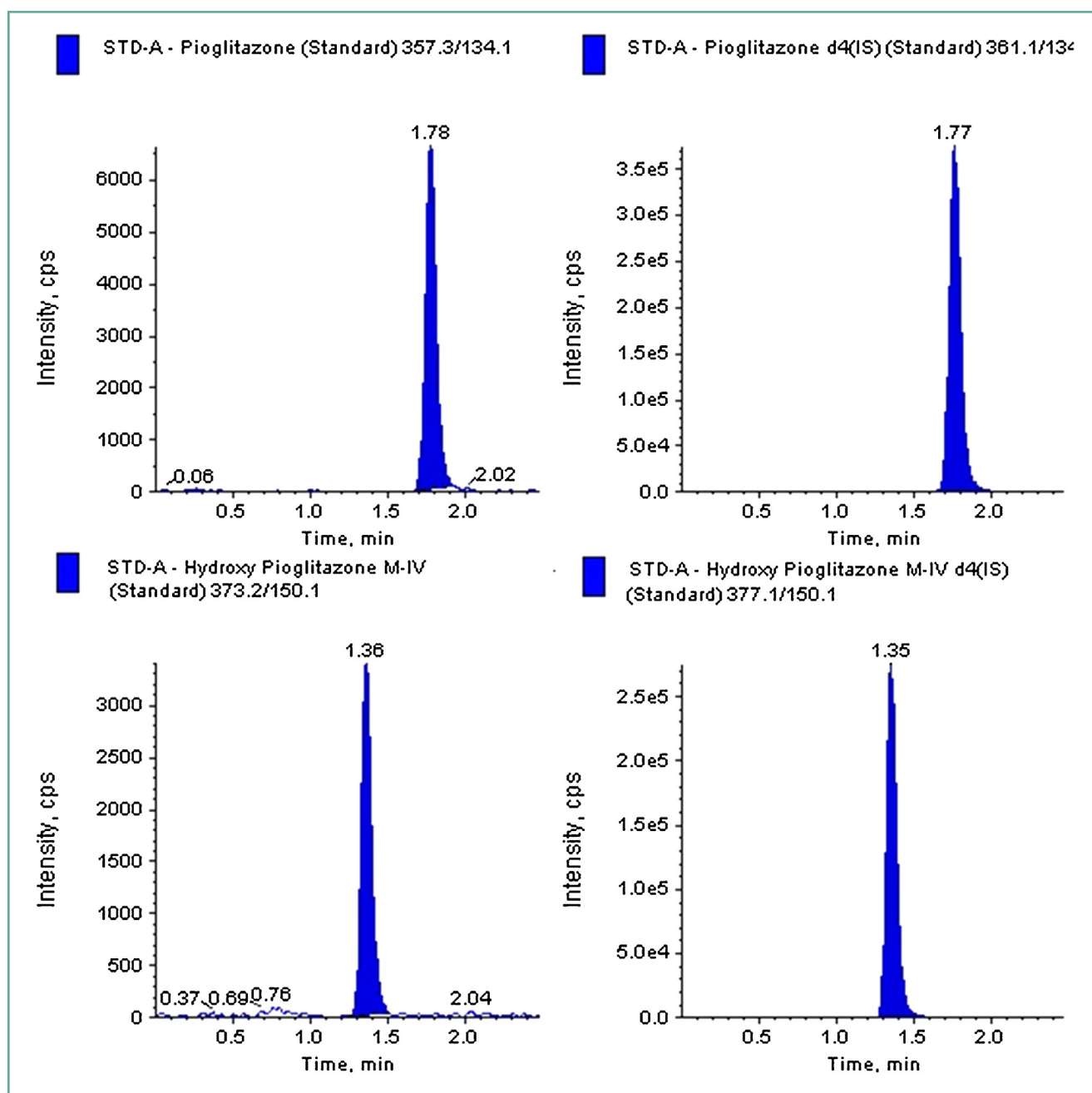


Figure 3. Typical MRM chromatograms of: a: blank sample; b: blank sample with IS; c: LLOQ sample.

Chromatogrammes MRM typiques de : a : échantillon vierge ; b : échantillon vierge avec IS ; c : échantillon LLOQ.

Table 2 Intraday and interday precision variation of pioglitazone (PIO).
Variation intra-jour et inter-jours de la précision pour la pioglitazone (PIO).

Concentration (ng/mL)	Intraday (n = 12)			Inter-day (n = 30)		
	Mean	Accuracy (%)	CV (%)	Mean	Accuracy (%)	CV (%)
LLOQ – 6.047	5.618	92.91	7.88	5.78	95.60	8.00
LQC – 16.523	15.45	93.52	5.20	16.01	96.92	6.06
MQC1 – 165.225	169.66	102.68	1.57	171.21	103.63	1.63
MQC2 – 751.020	709.35	94.45	4.54	710.17	94.53	3.54
HQC – 1120.925	1115.59	99.52	5.22	1108.16	98.86	3.42

Table 3 Intraday and inter-day precision variation of 5-hydroxy pioglitazone (HPIO).
Variation intra-jour et inter-jours de la précision pour la 5-hydroxy pioglitazone (HPIO).

Concentration (ng/mL)	Intraday (n = 12)			Inter-day (n = 30)		
	Mean	Accuracy (%)	CV (%)	Mean	Accuracy (%)	CV (%)
LLOQ – 6.034	5.861	97.13	6.29	6.06	100.57	6.24
LQC – 16.486	16.42	99.64	3.65	16.91	100.62	4.14
MQC1 – 164.860	180.04	109.21	2.48	178.98	105.57	2.78
MQC2 – 749.362	765.96	102.22	1.92	768.31	102.53	1.76
HQC – 1118.451	1231.34	110.09	1.90	1211.67	108.57	2.42

Table 4 Extraction recovery and matrix factor for pioglitazone and 5-hydroxy pioglitazone (n = 6).
Recupération d'extraction et facteur matrice pour la pioglitazone et la 5-hydroxy pioglitazone (n = 6).

Analyte	Concentration (ng/mL)		% Mean recovery	% CV	Mean IS Matrix Factor
PIO	LQC	16.523	84.49	5.51	0.990
	HQC	1120.925	104.36	5.85	0.997
5-HPIO	LQC	16.486	95.12	2.07	0.992
	HQC	1118.451	96.42	5.12	1.001

Table 5 Stability experiments of pioglitazone and 5-hydroxyl pioglitazone (n = 6).
Essais de stabilité de la pioglitazone et de la 5-hydroxy pioglitazone.

Stability	PIO				HPIO		
	Mean conc. (ng/mL)		CV (%)	% nominal	Mean conc. (ng/mL)		CV (%)
Bench top	LQC	18.296	4.25	110.73	17.094	2.97	103.69
	HQC	1133.99	2.91	101.17	1094.99	0.57	97.90
Freeze thaw	LQC	17.68	2.39	107.05	17.27	5.47	104.81
	HQC	1124.14	0.65	100.29	1150.29	0.62	102.85
Short-term	LQC	17.83	1.73	107.52	17.44	2.31	105.53
	HQC	1116.92	0.91	99.27	1143.74	0.99	102.00
Auto sampler	LQC	16.52	3.98	100.62	16.48	3.08	100.29
	HQC	1120.92	3.04	97.60	1141.85	0.97	102.09
Long-term	LQC	17.38	4.72	105.21	17.04	4.10	103.37
	HQC	1116.92	0.91	99.27	1135.76	0.84	101.55

concluded that the analyte was stable in all the performed experiments. The results were presented in Table 5.

Conclusion

A new simple, sensitive and rapid LC-MS/MS method has been developed and validated for the simultaneous estimation of PIO & HPIO in human plasma samples over the concentration range of 6.04–1503.21 ng/mL for pioglitazone and 6.01–1496.28 ng/mL for 5-hydroxy pioglitazone respectively. The proposed method was validated for its parameters such as selectivity, selectivity, accuracy, precision and results obtained are found to be within the limits. The developed separation method produced acceptable values of recovery and results shows that the method is free from interferences of the excipients. Therefore, the proposed method can be used for routine analysis of estimation of pioglitazone to a clinical pharmacokinetic study in human volunteers.

Acknowledgement

The authors are thankful to Aizant drug research solutions Vivan Life Sciences and Clearsynth Labs Limited, Mumbai, India, for providing gift samples and Joginpally B.R. Pharmacy College for providing necessary facilities for the preparation of the manuscript.

Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of competing interest.

References

- [1] Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. Pioglitazone: a review of its used on type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2006;66:85–109.

- [2] Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;121:13–8.
- [3] Komers R, Vrána A. Thiazolidinediones – tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol Res* 1998;47:215–25.
- [4] Fredenrich A, Grimaldi PA. PPAR delta. An incompletely known nuclear receptor. *Diabetes Metab* 2005;31:23–7.
- [5] Evans JL, Jack JL, Ira DG. Novel approach to treat insulin resistance, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: simultaneous activation of PPARalpha, PPAR gamma, and PPAR delta. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:299–307.
- [6] Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409–35.
- [7] Madhukar A, Naresh K, Naveen K, Sandhya N, Prasanna P. Rapid and sensitive RP-HPLC analytical method development and validation of pioglitazone hydrochloride. *Der Pharm Lett* 2011;3:128–32.
- [8] Sharma S, Rajesh T, Lakshmi KS. Simultaneous determination of Metformin and pioglitazone by reversed phase HPLC in pharmaceutical dosage forms. *Int J Pharm Sci* 2009;1:162–6.
- [9] Sahoo PK, Sharma R, Chaturvedi SC. Simultaneous estimation of metformin hydrochloride and pioglitazone hydrochloride by RPHPLC method from combined tablet dosage form. *Ind J Pharma Sci* 2008;70:383–6.
- [10] Hiral JP, Bhanubhai NS. Simultaneous estimation of atorvastatin calcium and pioglitazone hydrochloride in tablet dosage form by RP-HPLC and HPTLC. *Der Pharma Chem* 2013;5:202–7.
- [11] Zhongping John LW, Daksha DK, Linyee S. Simultaneous determination of pioglitazone and its two active metabolites in human plasma by LC-MS/MS. *J Pharma Biomed Anal* 2003;33:101–8.
- [12] Vijaya KK, Nageswara RP, Jaswanth KI, Seshagiri R. Simultaneous determination of pioglitazone and candesartan in human plasma by LC-MS/MS and its application to a human pharmacokinetic study. *J Pharm Anal* 2012;2:167–73.
- [13] FDA, guidance for industry: bioanalytical method validation: U.S. department of health and human services food and drug administration, Centre for drug administration and evaluation and research (CDER), Centre for veterinary medicines (2001). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation.
- [14] Burhenne J. Bioanalytical method validation. *J Anal Bioanal Tech* 2012;3:7.

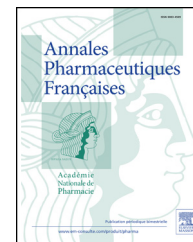


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Azithromycin assay in drug formulations: Validation of a HPTLC method with a quadratic polynomial calibration model using the accuracy profile approach[☆]



Dosage de l'azithromycine dans des formulations pharmaceutiques : validation de la méthode CCMHP avec le modèle quadratique en utilisant le profil d'exactitude

A. Bouklouze^{a,*}, M. Kharbach^{a,b}, Y. Cherrah^a,
Y. Vander Heyden^b

^a Pharmaceutical and toxicological analysis research team, laboratory of pharmacology and toxicology, faculty of medicine and pharmacy, avenue Mohammed Belarbi Elalaoui, BP, 6203 Rabat, Morocco

^b Department of analytical chemistry and pharmaceutical technology, Vrije universiteit Brussel (VUB), 103, Laarbeeklaan, 1090 Brussels, Belgium

Received 26 April 2016; accepted 9 August 2016

Available online 28 September 2016

KEYWORDS

HPTLC;
Azithromycin;
Accuracy profile;
Calibration models;
 β -expectation
tolerance interval

Summary Many different assaying high performance thin layer chromatography (HPTLC) methods have been developed and validated in order to be used in routine analysis in different analytical fields. Validation often starts by the evaluation of the linearity of the calibration curve. Frequently, if the correlation coefficient is close to one, the linear calibration curve model is considered to be proper to predict the unknown concentration in the sample. But is this simple model effective to assess the behavior of the response of an HPTLC method as a function of concentration. To answer this question, a method for the determination of azithromycin by HPTLC has been developed and validated following both the classical approach and that based on the accuracy profile. Silica gel plates with fluorescence indicator F254 and chloroform – ethanol – 25% ammonia 6:14:0.2 (v/v/v) as mobile phase were used. Analysis was carried

[☆] The article has been presented as poster communication at "Chimométrie XVII" congress which was unwound in Namur - Belgium between 17th and 20th January 2016.

* Corresponding author.

E-mail addresses: a.bouklouze@um5s.net.ma (A. Bouklouze), yvanvdh@vub.ac.be (Y. Vander Heyden).

out in reflectance mode at 483 nm. The RF of azithromycin was 0.53. The validation based on the classical approach, shows that the behavior is not linear, even though $r^2 = 0.999$ because the lack of fit test is significant ($P < 0.05$). Validation based on the accuracy profile approach considering both the straight line and the quadratic regression model, show that the former results is a β -expectation tolerance interval outside the acceptance limits, while with the latter, this interval is within the limits of $\pm 5\%$ acceptability for a range which extends from 0.2 to 1.0 $\mu\text{g}/\text{zone}$. With the quadratic model, the method showed to be precise and accurate.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

CCMHP ;
Azithromycine ;
Profil d'exactitude ;
Modèles de
calibration ;
Intervalle de
 β -tolérance

Résumé Plusieurs méthodes de dosage utilisant la chromatographie sur couche mince de haute performance (CCMHP) ont été développées et validées pour leur usage en analyse en routine dans différents domaines. Souvent, la validation démarre par l'évaluation de la linéarité de la courbe de calibration. Fréquemment, lorsque le coefficient de corrélation est proche de 1, la méthode est utilisée pour quantifier le soluté inconnu dans l'échantillon. Mais la question qui se pose est ce simple modèle est efficace pour évaluer le comportement de la réponse obtenue par la méthode de la CCMHP en fonction de la concentration. Pour répondre à cette question, une méthode de la détermination de l'azithromycine par CCMHP a été développée et validée selon la méthode classique et celle basée sur le profil d'exactitude. La phase stationnaire est constituée de plaques de gel de silice, la phase mobile est mélange de chloroforme-éthanol et ammoniac (25 %) (6:14:0,2 (V/V/V)). Le temps rétention est de 0,53 minutes. La validation par la méthode classique a montré un comportement non linéaire même avec un $r^2 = 0,999$, parce que l'ajustement est significatif. La validation par la méthode basée sur le profil d'exactitude montre que l'intervalle de β -acceptance considérant le modèle simple est en dehors des limites d'acceptations, par contre pour le modèle quadratique, cet intervalle est situé à l'intérieur des limites de $\pm 5\%$. L'application du modèle quadratique a montré que la méthode est fidèle et exacte.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Azithromycin [9-de-oxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A] (Fig. 1) is a representative of a macrolide group, named azalides, used as antibiotic to treat certain infections with Gram positive as well as Gram negative bacteria [1]. It has been used in treatment of infections of the skin, the respiratory system, and sexually transmitted diseases [2,3].

Generally, the determination of antibiotics, including macrolide antibiotics, is mainly carried out by microbiological methods which suffer from a lack of specificity and sensitivity [4,5]. In order to overcome these problems, azithromycin has been analysed in pharmaceutical dosage forms by high performance liquid chromatography with an UV detector [6–8] or with an electrochemical detector [9] and fluorescence detection after derivatization [10]. The United States Pharmacopoeia recommends a HPLC method with spectrophotometric detection, for its in vitro dissolution studies, which describes the use of high pH mobile phase (pH 11.0) and the use of specific "gamma-alumina" column, which is expensive and difficult to procure commercially [11]. While, the European Pharmacopoeia recommends HPLC with UV detector for determination of macrolide antibiotics as the bulk drugs which requires the use also an octadecylsilylated vinyl polymer, which is expensive [12].

Due to the evolution of instrumentation, automatization, development of new absorbents and supports, and the use

of densitometers as detectors, high-performance thin layer chromatography (HPTLC) became a technique widely used in different analytical fields, such as the pharmaceutical, environmental, biological and clinical [13]. Different assaying HPTLC methods have been developed and validated for the estimation of telmisartan and atorvastatin in presence of degradation products [14]. There is also a report on the use of TLC for herbal active ingredient determination [15].

Usually, method validation starts by evaluating the linearity of the calibration curve obtained using the least squares regression model, $y = ax + b$. Often, the quality of this model is assessed by the correlation coefficient. If this parameter is close enough to 1.0, the simple regression model is systematically considered suitable to predict the unknown concentration in the sample. It was demonstrated that a simple regression model with a correlation coefficient close to 1.0 cannot be a reliable indicator of linearity because it has been obtained for a non linear relationship [16]. Even though $r^2 = 0.9996$, the model is not adequate to describe the observed data due to some significant lack of fit [17,18]. However, is this simple straight model always suitable to assess the behavior of the response of an HPTLC method, knowing that this technique used a densitometric detection in reflectance mode, where the Kubelka-Munk equation [19] is applied instead of

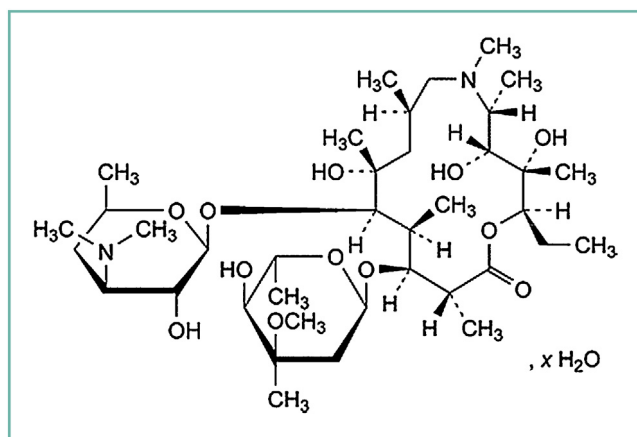


Figure 1. Structure of azithromycin.
Structure de l'azithromycine.

the Lambert-Beer law? The Kubelka–Munk (KM) expression adapted to TLC measurements is

$$KM = TMD = (1 - R^2) / 2R = a/s = 2.3\epsilon \quad c/s \quad (1)$$

where TDM is the transformed measurement data, R the absolute reflectance ($R = J/I$), J the reflected light and I the incident light, a the absorption coefficient and ϵ the molar absorption coefficient; c the TLC spot concentration and $s = (1-a)$ the scattering coefficient.

In the actual study, a high performance thin layer chromatography method was developed to assay azithromycin in a pharmaceutical formulation. Two calibration models were tested, the simple straight-line regression model ($y = ax + b$) and the quadratic polynomial model ($y = b_0 + b_1x + b_2x^2$) which are the more frequently reported in the literature [13,16,20]. The method was validated using both the classical approach and the alternative approach of the accuracy profiles (see Section 3.2.2). The suitable model (quadratic or straight line) should be used to quantify azithromycin in pharmaceutical formulations.

Experimental

Instrumentation

The HPTLC system (Camag, Switzerland) consisted of an Automatic TLC Sampler (ATS4), an Automatic Developing Chamber (ADC2) in a twin trough chamber (20×10 cm) and a TLC reagent sprayer. Densitometric analysis was carried out using a TLC scanner 3 with winCATS software. Precoated silica gel 60 F254 TLC plates (20×10 cm) (Merck, Darmstadt, Germany) were used as stationary phase.

Reagents and materials

Azithromycin dihydrate pure powder (batch FA 949, 07/13) was donated by Promopharm (Casablanca, Morocco). The innovator Zithromax (oral powder 100 mg/bag; batch A3964121; 05/13) manufactured by Pfizer (Eljadida, Maroc), and the generic Azimycine (500 mg/tablet; batch 12001; 12/17) manufactured by Promopharm (Casablanca, Morocco) were obtained commercially. Chloroform, 25%

ammonia, methanol, ethanol, hexane, ethyl acetate, toluene and sulfuric acid were from Merck. All chemicals and solvents were of analytical reagent grade and used as received without further purification.

Chromatographic conditions

Sample application

The TLC plates were prewashed with 20 mL methanol and activated at 100°C for 10 min prior to sample application.

The standards and samples of azithromycin (see further) were spotted on the TLC as narrow bands of 6 mm length, 8 mm from the bottom, 15 mm from the plate borders and with 12 mm distance between two bands. Samples were applied under a continuous drying stream of nitrogen gas at a constant flow of 150 nL/s.

Mobile phase and plate development

To develop the HPTLC method of analysis of azithromycin, selection of the mobile phase was carried out on the basis of polarity. A mobile phase that would give a sharp and well-defined peak of azithromycin with an appropriate R_f value was desired.

Plates were developed using a mobile phase consisting of chloroform – ethanol – 25% ammonia (6:14:0.2; v/v/v). Linear ascending development was carried out in a $20 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ twin trough glass chamber equilibrated with mobile phase. The optimized chamber saturation time for the mobile phase was 10 min. Ten milliliters of the mobile phase was loaded in the trough containing the plate and was used for the development process. The liquid was allowed to migrate over a distance of 70 mm, which required about 20 min. Additionally, 25 mL was loaded in the other trough which was used for the preconditioning and saturation of the chamber. After development, the TLC plates were dried in a stove at 120°C during 10 minutes.

Visualization, densitometric analysis and quantification procedure

The visualization reagent was concentrated sulfuric acid (18M) – ethanol (1:17; v/v). The reagent was freshly prepared before use. After drying, the chromatographic plates were sprayed with the reagent and then heated in an incubator at 100°C for 5 min. Densitometric scanning was performed in reflectance mode, controlled by Wincats software (Camag, Muttensz, Switzerland). A Tungsten Halogen lamp (W) is used as sources of radiation. The spots were analyzed at a wavelength of 483 nm. The slit dimensions were 8 mm length and 0.6 mm width. Scanning rate of 20 mm/s was used for the methods evaluation by peak area measurement.

Method validation

Analytical method validation based on accuracy profiles introduced by Hubert et al. [21] requires two solutions of calibration standards (CSs) and validation standards (VSs). Calibration standards were prepared from a stock solution obtained by dissolving 10 mg of standard azithromycin substance in 10 mL of ethanol. This solution was mixed and

sonicated for 10 min. Then dilutions were performed in order to reach five levels of concentrations covering the calibration domain (0.2; 0.4; 0.6; 0.8 and 1 $\mu\text{g}/\text{zone}$). Each level was repeated twice for three series of analysis. Altogether, 3 (series) \times 5 (levels) \times 2 (replicates) = 30 standards solutions were prepared and independently measured.

The validation standards (VSs) were prepared from a stock solution (1 mg/mL), which was prepared by dissolving an accurate weighed portion of powder equivalent to about 10 mg of azithromycin, obtained previously by crushing 5 tablets of a final product in a mortar, in 10 mL of ethanol. The resulting suspension was sonicated for 10 minutes and filtered before use. Then, dilutions were performed as described to reach five concentrations levels like the calibration standard. The validation standards were repeated in triplicates and were analyzed during three series. Altogether, 3 (series) \times 5 (levels) \times 3 (replicates) = 45 validation standards were prepared and independently measured.

The validation was carried out following the methodology proposed by the *Société française des sciences et techniques pharmaceutiques* (SFSTP92) [22] and ICH documents (ICH Q2R1) [23] (see Sections 3.2.1). A comparative analysis was performed between the classical validation approach and the alternative approach based on the accuracy profile [24].

Analysis of the marketed formulations

Azithromycin was quantified in two pharmaceutical products: Zithromax[®] and Azimycine[®]. An average weight of 5 tablets finely powdered of azimycine and an average weight of the content of five bags of Zithromax are determined. An amount of powder equivalent to 100 mg for the innovator and 500 mg for the generic were accurately weighted and introduced separately into 100 mL volumetric flasks and 70 mL of methanol was added. The volumetric

flasks were sonicated for 10 min to complete dissolve of the azithromycin, the solutions were then made up to volume with the diluent. The solution was filtered through 0.45 μm nylon filter. The aliquot portion of the filtrate was further diluted to get the introduced amount of azithromycin. The aliquot is spotted and chromatogram was recorded for the same, and the amounts of the drugs were calculated using the quadratic regression model.

Software

In-house developed Excel templates (Microsoft Office Excel 2007) were used for the statistical analysis and the accuracy profile.

Results and discussion

Method optimization

Various mobile phases such as ethanol, hexane, chloroform and ethanol-chloroform were evaluated in different proportions. A mobile phase consisting of chloroform-ethanol and ammonia (25%) (6: 14: 0.2 v/v/v) gave the good peak of azithromycin with optimum migration at an R_f value around 0.53–0.54 (Fig. 2). Well-defined spots were obtained when the chamber was saturated with the mobile phase for 10 min at room temperature.

Validation method

Classical validation methodology

As described previously by Bouabidi et al. [25], after selectivity study, four main steps are most often carried out in classical validation methodology. The first one is the evaluation of the homogeneity of the variances (homoscedasticity)

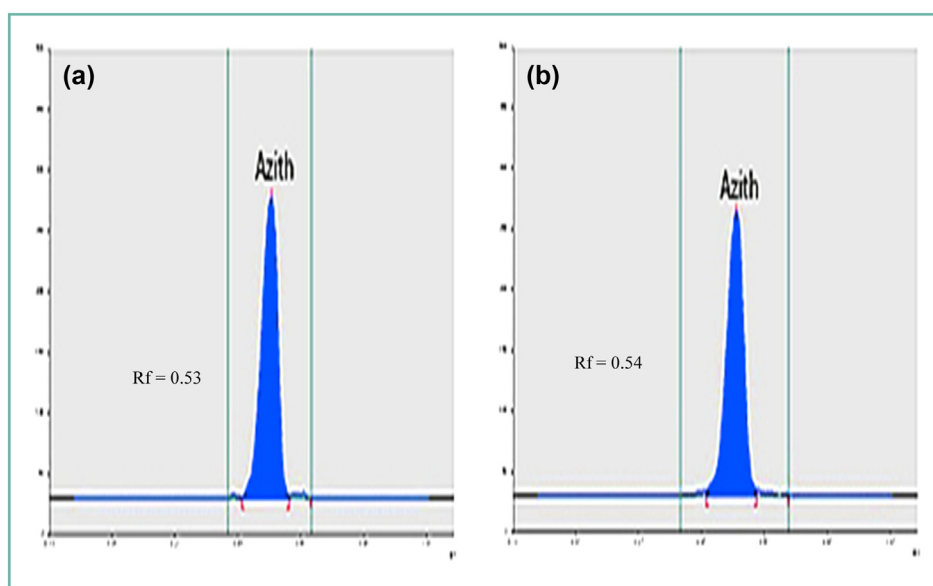


Figure 2. HPTLC densitograms at 483 nm of azithromycin: (a) standard (0.2 $\mu\text{g}/\text{zone}$); (b) sample (0.2 $\mu\text{g}/\text{zone}$).
Densitogrammes à 483 nm de l'azithromycine : (a) standard (0,2 $\mu\text{g}/\text{zone}$) ; (b) échantillon (0,2 $\mu\text{g}/\text{zone}$).

through all concentration levels of the calibration standards by means of the Cochran test [22]. If no variance homogeneity is observed (heteroscedasticity), a solution is to fit a weighted (linear) model. The following step is the goodness of fit test, which evaluates the linear behavior. If this one is significant, the linear model is considered inadequate and another type of regression model should be tested (e.g. quadratic model as selected in this study). The last two steps performed are the test of the significance of the slope and the intercept. The next steps such as method precision, accuracy, LOD and LOQ are evaluated.

Selectivity

The selectivity of the method was evaluated by performing chromatography and measuring a densitogram of the azithromycin solution without matrix (standard) and another for a solution prepared from a final product, containing azithromycin and different excipients. The spot for azithromycin in the final product was confirmed by comparing its retardation factor (Rf) value with that of the standard. Selectivity studies (Fig. 2) revealed that under the conditions described, no excipients appeared at the same retardation factor as that of azithromycin solution standard. On the other hand, the Rf and the area under the curve values recorded for azithromycin from matrix were comparable with those obtained from the standard (Fig. 2), thus indicating the method is suitable for identification of azithromycin.

Calibration curve and linearity

It can be seen that the calibration data fitted well to a quadratic model ($y = -2536x^2 + 11241x - 97$) with $r^2 = 0.999$, as compared to the straight-line model ($y = 8197x + 613.3$) where the data did fit less well ($r^2 = 0.990$). It has been demonstrated that a coefficient of determination (r^2) close to 1.0 cannot be considered as an indicator of the linearity of

the calibration line [17,18]. As shown also in (Fig. 3) calibration data gave an $r^2 \approx 1$, but the relationship is not straight. Therefore, as it was recommended by the FDA guidance for the validation of analytical procedures, that the correlation coefficient should be submitted when evaluating a linear relationship but the linearity should be evaluated by appropriate statistical tests [23].

Statistical tests described previously [22] for assessing the acceptability of the simple linear regression model are applied in this case to our model ($y = 8197x + 613.3$). Homoscedasticity of the data set is assessed by the Cochran test. At $\alpha = 0.05$, the Cochran observed value ($C_{obs} = 0.145$) is less than the critical value ($C_{theo} = 0.684$) demonstrates that the homoscedasticity is accepted. The Fisher test is applied to verify the significance of the slope as well as the lack of fit. At $\alpha = 0.05$, the Fischer observed values are greater than the critical values ($F_{obs} = 6487 > F_{theo} = 4.67$); ($F_{obs} = 71.66 > F_{theo(0.05; 3, 10)} = 3.71$) for the slope and the lack of fit respectively demonstrate their significance. On the other hand, Student test ($t_{obs} = 6.22 > t_{theo} = 2.16$) demonstrates that the intercept is significantly different from zero. Based on the discussion above, we can conclude that the proposed linear model ($y = 8197x + 613.3$) is inadequate to describe the observed data due to the significance of the lack of fit. Consequently, other model should be investigated. The quadratic model was tested (see accuracy profile section).

Accuracy

The accuracy of the method was evaluated through the complete range chosen to establish the calibration curve (five levels) with triplicate measurements. The percent recovery is calculated using the ration of the predicted concentration obtained by the simple regression model and the expected corresponding concentration. The 95% Student confidence interval at $\alpha = 5\%$ of the average recovery is calculated [22]

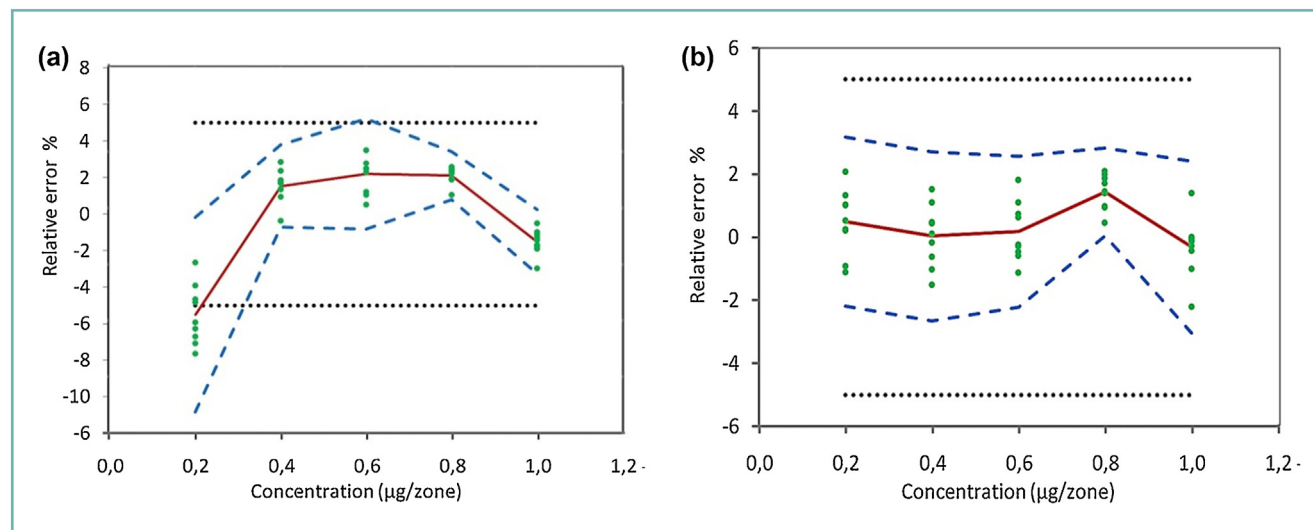


Figure 3. Accuracy profiles for azithromycin dihydrate using a straight-line regression model (a) and a quadratic polynomial regression model (b). The full line is the relative bias, the dotted lines are the acceptance limits (5%) and the dashed curves represent the β -expectation tolerance.

Profil d'exactitude de l'azithromycine dihydrate : (a) modèle linéaire ; (b) modèle quadratique. Ligne pleine : biais relatif ; lignes pointillées : limites d'acceptation (5 %) et les courbes en pointillées représentent l'intervalle de tolérance (β -TI).

and found equal [98.11; 101.45]. This interval contains the 100% value which indicates the accuracy of the method developed.

Precision

The precision of the method was determined according to the ICH document by evaluating repeatability (intra-day) and intermediate precision (inter-day) at three levels covering low, medium, and higher concentrations (0.4, 0.6 and 0.8 µg/spot). It was expressed as the relative standard deviation (RSD %) of a series of measurements).

The result obtained shows a RSD_r of 0.72% indicating good intra-day precision. Inter-series variability was calculated from assays on 3 independent series using the analysis of variance (ANOVA) and shows a RSD_{ip} of 4.19% indicating that the intermediate precision of the method was not satisfying the 2% required by the European pharmacopeia for the assay of the final product.

Lower limits of detection and quantification

The parameters limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were determined on the basis on the calibration curve as described in the ICH Q2R1 guidelines [23] as follow:

$$\text{LOD} = 3s/S \quad \text{and} \quad \text{LOQ} = 10s/S \quad (2)$$

Where *s* is the standard deviation of y-intercept and *S* is the slope of the calibration curve. The LOD and LOQ were found to be 0.0467 and 0.141 µg/zone, respectively.

Accuracy profile validation methodology

Since 1992, the Société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP) has intensively contributed to the development validation procedures for pharmaceutical industry of analytical methods. Hubert et al. [21,25,26] introduced the concept of accuracy profiles to circumvent some of the drawbacks of classical validation approaches. Indeed, traditional validation procedures firmly establish the validity of an analytical procedure by examining two main performance criteria, the systematic error "trueness" and the random error "precision" of the method. Both should be small, and they are usually quantified separately.

In addition, using this approach the analyst is confronted to a body of statistical tests that sometimes complicates his decision rather than help in him. However, the accuracy profile is used as better decision rules instead the previous one (classical method) since all the procedures having a good precision will be accepted, while the procedures having a large variance will be rejected. This accuracy profile methodology is based on the concept of total measurement error (simultaneous combination of the systematic error and of the random error), which uses only one statistical decision tool, namely a "β-expectation tolerance interval" computed at each concentration level of the validation standards, using their estimated bias and intermediate precision standard deviation. It represents the location where β % (80, 90 or 95%) of the future results is expected to lie. The accuracy profile is plotted by joining the upper tolerance limits on one hand, and the lower tolerance limits on the other. This profile is then compared to a prior settled acceptance limit, which is within ± 5% limit in the current work. If this

tolerance interval is included inside the acceptance limits, the analytical method is declared to be valid [21,25,26].

Response function

In order to select the suitable model which will be used for the quantitative estimation of the active compound in pharmaceutical formulations, the response function was evaluated from three calibration curves corresponding to 3 series, constructed from three independent calibration standards for each of the five concentration levels, ranging from 0.2 to 1 µg/spot. The straight-line regression model and the quadratic polynomial model were fitted in order to analyze the relationship between concentration and analytical response. Three series independent validation standards, at similar concentration levels were also processed. The concentration of the validation standards was estimated from the model in order to determine for each concentration level, the mean relative bias and the upper and the lower β-expectation tolerance limits by considering the estimation of the intermediate precision standard deviation. The selection of the suitable regression model either the straight line or quadratic model, based on the whether the accuracy profile falls inside the acceptance limits, which are settled to ±5% in this study, their accuracy profiles were plotted (Fig. 4). From this figure, the straight-line regression model was rejected because over the entire range, the tolerance interval is not totally included in the acceptance limits. Taking into account this result and those obtained by the classical method (RSD_{ip} = 4.19%), it can be concluded that the straight-line model here is an inadequate model for the HPTLC method to quantify azithromycin in pharmaceutical formulations. The Quadratic polynomial model was selected for the further method validation of the HPTLC assay for azithromycin, because the β-expectation tolerance intervals were within the acceptance limits over the entire concentration range considered.

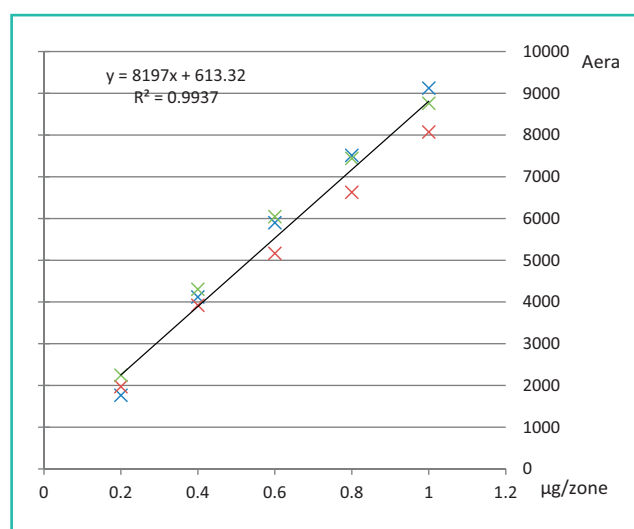


Figure 4. Calibration curve: straight-line model (area vs concentration of AZ [µg/spot]).
Courbe de calibration : modèle linéaire (aire vs concentration en AZ [µg/zone]).

Table 1a Results of the validation of the HPTLC for the quantification of azithromycin dihydrate (quadratic polynomial regression model). Trueness.

Résultats de la validation analytique selon le profil d'exactitude : cas du modèle quadratique. Justesse.

Amount spotted estimated (μg/zone)	Amount	Absolute bias (μg/zone)	Relative bias (%)
0.2	0.1990	0.00099	0.49
0.4	0.3998	0.00012	0.03
0.6	0.5990	0.0011	0.18
0.8	0.7885	0.01152	1.44
1.0	1.0030	-0.00311	-0.31

Trueness

Trueness refers to the closeness of agreement between a conventionally accepted value and an average mean experimental [21]. Trueness is expressed in terms of absolute or relative bias (%).

$$\text{Bias} = \mu - m \quad (3)$$

$$\text{Bias \%} = 100 \mu / m \quad (4)$$

where for a concentration level μ is the introduced concentration and m is the estimate of the concentration obtained from the experiments.

The results presented in Tables 1a–1c show that the % bias (systematic error) of the five concentration levels (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 and 1 μg/spot) is ranged between -0.31% and 1.44%. These values are much lower than the acceptance limits encountered in the pharmaceutical industries ($\leq 2\%$) [25]. Thus, the trueness of the method is accepted.

Precision

The precision of the method is evaluated by calculating the repeatability (RSD_r %) and the intermediate precision (RSD_{ip} %) at each concentration level of the validation standards [26]. The RSD % values presented in Tables 1a–1c for each concentration level were low for both the repeatability ($< 2\%$) and the intermediate precision ($< 2\%$) demonstrating the good precision of the developed method. The mean RSD_{ip} (0.93) obtained by the suitable quadratic model for the

Table 1b Results of the validation of the HPTLC for the quantification of azithromycin dihydrate (quadratic polynomial regression model). Precision.

Résultats de la validation analytique selon le profil d'exactitude : cas du modèle quadratique. Fidélité.

Amount spotted (μg/zone)	Repeatability (RSD %)	Intermediate precision (CV %)
0.2	1.09	1.09
0.4	0.87	1.01
0.6	0.92	0.95
0.8	0.57	0.56
1.0	0.82	0.99

Table 1c Results of the validation of the HPTLC for the quantification of azithromycin dihydrate (quadratic polynomial regression model). Accuracy.

Résultats de la validation analytique selon le profil d'exactitude : cas du modèle quadratique. Exactitude.

Amount spotted (μg/zone)	Beta-expectation tolerance limits (μg/spot)	Relative beta-expectation tolerance limits (%)
0.2	[0.195–0.206]	[97.81–103.18]
0.4	[0.389–0.410]	[97.34–102.71]
0.6	[0.586–0.615]	[97.78–102.57]
0.8	[0.800–0.822]	[101.04–102.83]
1.0	[0.969–1.024]	[96.96–102.41]

five concentration levels are lower than the RSD_{ip} (4.19%) obtained by the simple straight-line model.

Accuracy

Accuracy refers to the closeness of agreement between the test result and the accepted reference value or the conventionally true value, taking into account the total error, i.e. systematic and random errors, related to the test result [21,24–28]. It is represented from the accuracy profile shown in (Fig. 5). The upper and lower β -expectation tolerance limits did not exceed the acceptance limits settled at $\pm 5\%$ for each concentration level (Tables 1a–1c). Consequently, the proposed method was accurate over the concentration range investigated.

Limits of quantification and detection

In the present study, the limit of detection (LOD) was estimated using the main intercept of the selected quadratic calibration model and the residual variance of the regression. It was found equal of 0.052 μg/spot. On the other hand, the limit of quantification (LOQ) of the analytical method is

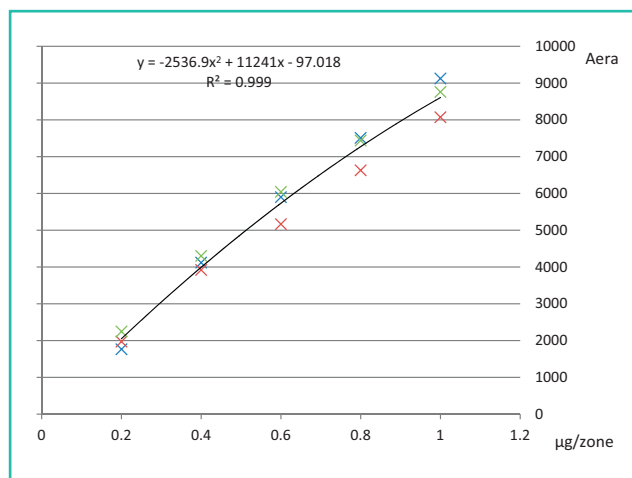


Figure 5. Calibration curve : quadratic model (area vs concentration of AZ [μg/zone]).

Courbe de calibration : modèle quadratique (aire vs concentration en AZ [μg/zone]).

Table 2 Quantification of azithromycin in different pharmaceutical preparations.
Quantification de l'azithromycine dans différentes préparations pharmaceutiques.

Preparation	Amount expected (μg)	Amount found (μg) (n = 3)	Recovery (%) (n = 3)
Zithromax®	0.420	0.4159	99.02
100 mg/bag	0.630	0.6284	99.75
Azimycine	0.197	0.1972	100.11
500 mg/tablet	0.394	0.3925	99.64

defined as the lowest amount of the targeted substance in the sample, which can be quantitatively evaluated under the experimental conditions with a well-defined accuracy [21,26–28] (25–28). From the accuracy profile in (Fig. 5b), the LOD was fixed to 0.2 μg/spot. Indeed the β-expectation tolerance interval was perfectly included into the acceptance limits for this lowest concentration level. Even though the LOQ (0.141 μg/zone) obtained by the straight line model in the classical approach is less than 0.2 μg/spot obtained using the accuracy profile, this latter approach is preferable because this is the only method which can demonstrate that at the LOQ consternation there is an adequate accuracy and precision and it is more in accordance with its contextual definitions [28].

Quantification of azithromycin as active ingredient in two marketed formulations bags (Azithromax) and tablets (Azimycine) was performed using this HPTLC validated method. The percentage recoveries calculated were found to range between 99.02% and 99.75%; 99.64 and 100.1% for both formulations respectively. They all complied with the prescribed limits by the USP (90.0–110%) and the European Pharmacopeia (95.0–105.0%), in which the assay is performed using HPLC [12,16] (Table 2).

Conclusion

A fast, precise and accurate method in normal-phase HPTLC for the routine analysis of azithromycin in pharmaceutical formulations has been developed and validated. The method developed was validated by two different methodological approaches namely the classical approach and the accuracy profile approach recommended by the "Société française des sciences et techniques pharmaceutiques" commissions in 1992 and in 2003 respectively. In spite, $r^2 = 0.993$ of the simple regression model, its lack of fit was significant. The RSD % for the intermediate precision calculated from the percent recoveries results obtained by the simple linear model was found larger than required limit (2%). On the other hand, the quadratic model presented an $r^2 = 0.999$ and an acceptable variance homogeneity. Based on the accuracy profile results, the simple regression model cannot be used as an adequate model. Applying a quadratic calibration model results in a situation where two-side 95% β-tolerance interval for azithromycin falls within the acceptance limits for assays. Then, this approach is a suitable for assessing the content of azithromycin formulations by means of our HPTLC

method for routine use. This study demonstrates that HPTLC assays can be developed that perform suitably well within the performance limits set in the European Pharmacopoeia for finished products, i.e. mean recovery $\pm 5\%$.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Foulds G, Shepard R, Johnson R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:73–82.
- [2] Drew RH, Gallis HA. Pharmacotherapy. *J Human Pharmacol Drug Ther* 1992;12:161–73.
- [3] Müller O. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:137–46.
- [4] Bernabeu JA, Camacho MA, Gil Alegre ME, Ruz V, Torres-Suarez AL. Microbiological bioassay of erythromycin thiocyanate: optimisation and validation. *J Pharm Biomed Anal* 1999;21:347–53.
- [5] Turčinov T, Pepeljnjak S. Azithromycin potency determination: optimal conditions for microbiological diffusion method assay. *J Pharm Biomed Anal* 1998;17:903–10.
- [6] Zubata P, Ceresole R, Rosasco MA, Pizzorno MT. A new HPLC method for azithromycin quantitation. *J Pharm Biomed Anal* 2002;27:833–6.
- [7] Barrett B, Bořek-Dohalský V, Fejt P, Vaingatova S, Huclova J, Němec B, et al. Validated HPLC-MS-MS method for determination of azithromycin in human plasma. *Anal Bioanal Chem* 2005;383:210–7.
- [8] Bahrami G, Mirzaeei S, Kiani A. High performance liquid chromatographic determination of azithromycin in serum using fluorescence detection and its application in human pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Analyt Technol life Sci* 2005;820:277–81.
- [9] Wu Y, Ji X, Hu S. Studies on electrochemical oxidation of azithromycin and its interaction with bovine serum albumin. *Bioelectrochem* 2004;64:91–7.
- [10] Bahrami G, Mohammadi B. A new on-line, in-tube pre-column derivatization technique for high performance liquid chromatographic determination of azithromycin in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol life Sci* 2006;830:355–8.
- [11] US Pharmacopeia 24, validation of compendial methods, [14] Draft Guidance for Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Section k1225l, United States Pharmacopeal Convention, Records; Electronic Signatures, Validation, US Food and Rockville, MD, 1999.
- [12] European pharmacopoeia, 8th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2014.
- [13] Spangenberg BP, Weins CFC. Springer Heidelberg Dordrecht, London, New York, 2011.
- [14] Thangavelu R, Makapothula S, Gowda N. Validated specific densitometric method for simultaneous estimation of telmisartan and atorvastatin in presence of degradation products formed under ICH-recommended stress conditions. *JPC-Modern TLC* 2013;26:445–51.
- [15] Coran SA, Mulas S, Mulinacci N. Crucial aspects of high performance thin layer chromatography quantitative validation. The case of determination of rosmarinic acid in different matrices. *J Chromatogr A* 2012;1220:156–61.
- [16] Shewiyo DH, Kaale E, Risha PG, Dejaegher B, Smeyers-Verbeke J, Vander Heyden Y. Development and validation of a normal-phase high-performance thin layer chromatography method

- for the analysis of sulfamethoxazole and trimethoprim in co-trimoxazole tablets. *J Pharm Biomed Anal* 2012;66:11–23.
- [17] Araujo P. Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. *J Chromatogr B Analyt Technol life Sci* 2009;877:2224–34.
- [18] Sonnergaard J. On the misinterpretation of the correlation coefficient in pharmaceutical sciences. *Int J Pharm* 2006;321:12–7.
- [19] Hiegel K, Spangenberg B. New method for the quantification of dequalinium cations in pharmaceutical samples by absorption and fluorescence diode array thin-layer chromatography. *J Chromatogr A* 2009;1216:5052–6.
- [20] Renger B, Végh Z, Ferenczi-Fodor K. Validation of thin layer and high performance thin layer chromatographic methods. *J Chromatogr A* 2011;1218:2712–21.
- [21] Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal – Part I. *J Pharm Biomed Anal* 2004;36:579–86.
- [22] Caporal-Gautier J, Nivet J, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M, et al. Guide to analytical validation. Report of an SFSTP commission. *Methodol STP Phar Prat* 1992;2:205–26.
- [23] Guidelines prepared within the International conference on harmonization of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use (ICH), validation of analytical procedures: text and methodology, Q2R1. <http://www.ich.org>.
- [24] Hubert P, Nguyen-Huu J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal – Part III. *STP Phar Tech Prat Regl* 2003;13:101–38.
- [25] Bouabidi A, Rozet E, Fillet M, Ziemons E, Chapuzet E, Mertens B, et al. Critical analysis of several analytical method validation strategies in the framework of the fit for purpose concept. *J Chromatogr A* 2010;1217:3180–92.
- [26] Hubert P, Nguyen-Huu J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal – Part III. *J Pharm Biomed Anal* 2007;45:70–81.
- [27] Boulanger B, Chiap P, Dewe W, Crommen J, Hubert P. An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progress and limitations. *J Pharm Biomed Anal* 2003;32:753–65.
- [28] Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal part IV. Examples of application. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48:760–71.

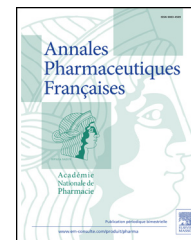


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Évaluation des pratiques professionnelles : implication du pharmacien hospitalier dans l'amélioration de la prise en charge des patients en précarité



Evaluation of professional practices: Implication of hospital pharmacist in improving care for vulnerable patients

J. Bataille, P. Bardo-Brouard,
C. Cordonnier-Jourdin*, W. Kini-Matondo,
S. Simpelaere, A. Astier, M. Paul

Pharmacie à usage intérieur, hôpital universitaire Henri-Mondor, Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP), 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Reçu le 25 janvier 2016 ; accepté le 14 juin 2016

Disponible sur Internet le 15 juillet 2016

MOTS CLÉS

Évaluation des
pratiques
professionnelles ;
Patient ;
Précarité ;
Hôpital

Résumé L'activité de dispensation externe aux patients en situation de précarité n'ayant cessé d'augmenter, il nous est apparu opportun de réaliser une évaluation des pratiques professionnelles du circuit de prise en charge des patients relevant de la permanence d'accès aux soins de santé (PASS). Dans un premier temps, un audit du parcours de soins des patients en précarité a été effectué par deux pharmaciens. Dans un deuxième temps, des axes d'amélioration ont été proposés et mis en place suite à un travail multidisciplinaire incluant les pharmaciens, les médecins et assistantes sociales des services concernés. Enfin, six mois après leur mise en place, une évaluation de l'impact des actions correctives a été menée. L'audit a montré, sur 3 ans : une augmentation du nombre moyen d'ordonnances dispensées par an d'un facteur de 1,77, du nombre de lignes dispensées de 2,2 et des coûts annuels de 1,82. Les actions correctives proposées par la pharmacie étaient : de nouveaux horaires adaptés à l'activité, un changement de la zone d'accueil, la création de deux ordonnances spécifiques et des fiches explicatives pour 89 médicaments fréquemment dispensés. Suite à ces actions, le temps de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.cordonnier-jourdin@aphp.fr (C. Cordonnier-Jourdin).

dispensation a diminué de moitié mais le nombre d'interventions du pharmacien et de substitutions est resté constant. Cette EPP a permis de mettre en évidence la difficulté de formaliser un circuit transversal tel que la PASS dans un hôpital. Les actions mises en place ont permis d'améliorer l'organisation et l'activité de dispensation au sein de la PUI.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Académie Nationale de Pharmacie.

KEYWORDS

Evaluation of professional practices;
Patient;
Precariousness;
Hospital

Summary As drug delivery activity to outpatients in precarious situation is rising continuously, the goal of this work was to perform an assessment of the professional practices of the care pathway of these patients, called PASS in France (permanence d'accès aux soins de santé). At first, two pharmacists did an audit of this care pathway. Then, options for improvement were suggested and established after a multidisciplinary work with pharmacists, physicians and social workers of the relevant services. Finally, after six months, those actions and their impact were evaluated. Over a three-year period, the audit showed an increase by a factor of 1.77 of the average number of prescriptions provided per year. Over the same period, the number of dispensed lines was increased by 2.2 and the annual costs were multiplied per 1.82. The pharmacy department suggested several corrective actions: at first, initiating new schedules suited to the activity; then, making adjustments in the reception zone; but also, establishing two new specific prescriptions and 89 helps cards about the most frequently delivered medications. As a result, the time dedicated to drug delivery has been cut in half while the number of pharmaceutical actions remained constant. This assessment of the professional practices showed how hard it is to formalize a transversal circuit as the PASS in hospital. The actions established had improved the organization and the drug delivery activity in the pharmacy department.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Académie Nationale de Pharmacie.

Introduction

Depuis de nombreuses années, le nombre de personnes vivant en dessous du seuil de pauvreté ne fait qu'augmenter, atteignant environ 8 millions de personnes en France en 2009 [1]. Entre 1980 et la fin des années 1990, une augmentation de 5 à 12 % du taux de précarité a été observée [2]. Médecins du Monde précise dans son rapport de 2007 que 89 % des personnes ayant recours à leur organisation sont des étrangers en provenance essentiellement du Maghreb (24 %), d'Afrique subsaharienne (23 %) et de pays de l'Union européenne (hors France) (20 %) [3].

Depuis les années 1990, plusieurs lois ont permis de réduire les inégalités de l'accès aux soins, notamment pour les plus fragiles et les plus démunis. La loi du 27 juillet 1999 portant sur la création d'une couverture maladie universelle (CMU) a permis un parcours de soins suivi et un accès aux soins pour les étrangers en situation irrégulière : l'aide médicale d'état (AME) [4]. En France, la CMU de base concerne 2 millions de personnes, la CMU complémentaire (CMUC) 5 millions (soit 10 % de la population française) et l'aide à l'acquisition d'une complémentaire santé 1 million de personnes. Ces accès liés aux revenus sont, pour certains d'entre eux, peu connus [5]. De plus, plusieurs obstacles à l'accès et à la continuité des soins subsistent. L'organisation humanitaire Médecins du Monde a constaté que, parmi les personnes ayant droit à une couverture maladie, seules 21 % avaient des droits ouverts lors de leur première consultation. Les difficultés rencontrées sont le

besoin de domiciliation, la méconnaissance des droits et des structures délivrant les soins, les difficultés administratives et celles liées à l'accès aux droits (obligation de résidence de plus de 3 mois), ainsi que la barrière linguistique.

Par ailleurs, les patients démunis ont accès gratuitement depuis 1998 à une prise en charge sociale et médicale dans les établissements hospitaliers. En effet, la loi du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre l'exclusion a donné pour mission à ces établissements de mettre en place des permanences d'accès aux soins de santé (PASS) [6]. Celles-ci ont pour but d'accueillir et de prendre en charge les publics en situation de précarité mais aussi de mettre en réseau les professionnels de santé hospitaliers ou libéraux des domaines sanitaires et sociaux [7]. En 2003, une étude des caractéristiques socio-démographiques des patients démunis précisait que 39,5 % des patients étaient sans ressources et que 39 % d'entre eux n'avaient aucune couverture sociale à l'entrée dans le dispositif de PASS [7].

L'activité des unités de PASS est reconnue par l'agence régionale de santé qui alloue une enveloppe permettant de la financer. Cette dernière doit compenser la dépense engagée au titre de la mission d'intérêt général (MIG). Le montant et la répartition de cette enveloppe sont déterminés à partir d'indicateurs comme le nombre de bénéficiaires de CMU, de CMUC, d'AME et d'aide médicale de l'état soins urgents [8].

Dans notre hôpital, le dispositif PASS existe depuis maintenant 14 ans, avec une mise en place progressive impliquant plusieurs initiatives, sans que pour autant cette prise

en charge ait été formalisée. Cette activité a d'ailleurs fait l'objet de peu d'investigations, puisque seules quelques expériences ont été décrites dans la littérature [9–11], dont une traitant plus spécifiquement de l'aspect pharmaceutique [12]. De plus, l'augmentation de l'activité ces dernières années a entraîné une désorganisation au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI), se trouvant en dernière ligne de ce circuit. C'est la raison pour laquelle, l'objectif de notre travail a été de mettre en place une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) du circuit de prise en charge des patients relevant de la PASS. Ce travail a permis d'identifier les difficultés rencontrées et de mettre en place des actions correctives permettant d'améliorer la prise en charge des patients démunis dans notre hôpital et plus particulièrement au sein de la PUI.

Matériel et méthode

Notre hôpital est constitué de 823 lits et de 68 places de jour. Il couvre la majorité des disciplines médicales et chirurgicales de court séjour, ainsi que l'ensemble des soins de suite et de réadaptation hormis les disciplines « mère-enfant ». Il dispose également d'une unité de soins de longue durée spécialisée en neurologie et d'une activité d'urgence importante. Le bassin de population desservi couvre le Val-de-Marne, le sud de la Seine-et-Marne et une partie de l'Essonne, caractérisé par une forte poussée démographique, notamment dans le Val-de-Marne et la Seine-et-Marne.

L'EPP de la prise en charge des patients relevant de la PASS a été développée selon une approche processus à l'aide de la méthode « programme d'amélioration de la qualité » (PAQ) développée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [13,14]. Cette approche comporte 4 étapes : identification du processus, description (circuit existant, dysfonctionnements, risques et points à améliorer), analyse et construction d'un nouveau processus et amélioration (application, suivi et évaluation des actions). Ainsi, dans un premier temps, un audit du parcours de soins des patients en précarité a été effectué son analyse a permis de mettre en évidence les dysfonctionnements. Dans un deuxième temps, des axes d'amélioration ont été proposés et mis en place. Enfin, une évaluation de l'impact des actions correctives a été menée. Cette EPP a été enregistrée dans la base de données des EPP commune aux établissements de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris intitulée AP2.

Audit organisationnel

Tout d'abord, un état des lieux général de l'organisation du circuit des patients en précarité au sein de l'hôpital a été réalisé au début de l'année 2013, par un groupe de travail pluridisciplinaire composé de représentants de la PUI (deux pharmaciens et une cadre du service), du service des finances (Directeur adjoint des finances en charge des recettes et de la facturation) et du service social (cadre et deux assistantes sociales particulièrement impliquées dans la PASS). À l'aide d'entretiens avec les différents intervenants de ce circuit et la consultation du rapport d'activité 2012 de notre hôpital [15], les informations suivantes ont

été relevées : service de rattachement de l'activité de PASS, présence de consultations dédiées et horaires d'ouverture, orientation des patients, documents support et montants MIGAC alloués.

Ensuite, une analyse de l'impact de la dispensation au niveau de la PUI a été effectuée du point de vue organisationnel et du point de vue de l'activité :

- l'organisation de l'accueil des patients démunis au sein de la pharmacie a été évaluée à l'aide de plusieurs critères : lieu d'accueil, horaires, confidentialité et zone de stockage des médicaments ;
- l'activité a été évaluée grâce à 2 études :
 - une étude rétrospective sur 3 ans (2010–2012), réalisée à l'aide du logiciel de gestion Copilote®, qui a recensé : le nombre d'ordonnances et de lignes dispensées par an, le coût annuel de ces médicaments, les services prescripteurs et les classes pharmaceutiques les plus dispensées,
 - une étude prospective d'un mois, au premier trimestre 2013, qui a défini : le nombre d'ordonnances dispensées par jour, le nombre de lignes par ordonnance, le temps de dispensation, le nombre de substitutions dues à une prescription hors livret, ainsi que le nombre d'interventions pharmaceutiques et d'appels au médecin.

Propositions d'amélioration

S'agissant d'une activité transversale, un groupe de travail pluridisciplinaire, impliquant la pharmacie (trois pharmaciens, le cadre paramédical de pôle et le cadre du service pharmacie), les finances (Directeur adjoint des finances en charge des recettes et de la facturation) le service social (assistantes sociales des différents services concernés), les médecins des consultations de la PASS (trois au total), ainsi que la direction des soins a été créé et des objectifs ont été fixés :

- amélioration de l'organisation générale du parcours de soins du patient démun ;
- amélioration de l'accueil du patient au sein de la pharmacie (amélioration de la confidentialité et réduction du temps d'attente) ;
- amélioration de la gestion et de la sécurisation de l'activité de dispensation pharmaceutique.

Ce groupe a ainsi identifié les mesures correctives à mettre en place et proposé de nouvelles organisations.

Évaluation des actions correctives

Six mois après la mise en place des mesures correctives (2^e trimestre 2014), une étude prospective d'un mois, identique à la première, a été réalisée afin d'évaluer l'évolution des différents indicateurs. Les données avant et après mise en place des actions correctives ont été comparées et le taux d'utilisation d'un document créé a également été quantifié.

De plus, afin de mesurer l'acceptation des actions mises en place, un questionnaire de satisfaction a été adressé aux préparateurs hospitaliers (PPH) et un autre aux patients ayant connu l'ancien et le nouveau circuit. Les indicateurs suivants étaient recueillis sur une échelle allant de 1 « pas du tout satisfait » à 5 « très satisfait » (échelle de Likert) :

- pour les PPH : satisfaction globale par rapport au nouveau circuit et à la formation reçue pour cette activité ;
- pour les patients : satisfaction par rapport au nouveau lieu d'accueil, aux nouveaux horaires, au temps d'attente, aux conseils donnés et à la confidentialité.

Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages, les variables quantitatives sous forme de moyennes (déviations standard). Les indicateurs avant et après mise en place des actions correctives ont été comparés au moyen du test *t* de Student pour la comparaison de moyennes et un test de χ^2 pour les pourcentages. Une différence significative a été définie pour $p < 0,05$.

Résultats

Audit organisationnel

Au 1^{er} janvier 2013, notre hôpital disposait d'une activité de PASS transversale rattachée au service social et depuis 2012 de 3 consultations programmées dédiées aux patients en précarité :

- une PASS médicale généraliste : les mercredis et jeudis (9 h–16 h) ;
- une PASS spécialisée buccodentaire : tous les jours hors week-end et jours fériés (13 h 30–17 h) ;
- une PASS spécialisée psychiatrie : tous les jours hors week-end et jours fériés (9 h 30–19 h).

Le circuit du patient PASS vu en consultation externe était défini comme suit :

- demande de rendez-vous auprès de l'assistante sociale qui établissait un bilan de la situation sociale du patient et l'accompagnait dans ses démarches d'ouverture de droit. Elle lui fournissait le cas échéant un bordereau PASS ;
- le patient était vu en consultation par le médecin qui pouvait prescrire des médicaments au livret de l'établissement ;
- et si besoin il se rendait à la pharmacie pour la dispensation gratuite de ses traitements.

Pour les patients en sortie d'hospitalisation ayant une prescription médicale de sortie, le circuit était moins défini. Le patient devait alors être orienté vers une assistante sociale rattachée au service de soins qui lui fournissait un bordereau PASS afin d'obtenir ses médicaments à la PUI. Dans ce cas, le médecin était rarement au courant de cette situation et donc de la nécessité de prescrire au livret thérapeutique de l'hôpital.

Ces dispositifs d'accès aux soins étaient financés par 3 enveloppes MIGAC d'un montant total de 516 000 € en 2012, couvrant les charges de personnel, de médicaments et d'accès au plateau technique de biologie et d'imagerie.

Concernant l'organisation au sein de la pharmacie, les patients étaient accueillis du lundi au jeudi de 9 h à 17 h, au guichet de dispensation globale aux services de soins. Les médicaments pour la PASS étaient stockés avec tous les autres médicaments dans des stockeurs rotatifs. Le vendredi, les dispensations urgentes pouvaient être dispensées

mais avec une durée d'attente plus longue liée à la disponibilité des stockeurs car il s'agit du jour de réception de la commande hebdomadaire. Nous avons noté un manque de confidentialité lors de la dispensation car les patients étaient reçus en même temps et même lieu que les personnels des services.

D'autre part, l'activité pharmaceutique connaissait une forte augmentation, avec un nombre moyen d'ordonnances dispensées par an multiplié par 1,77 en 3 ans et un nombre de lignes dispensées par 2,21 (Fig. 1). De même, les coûts annuels ont été multipliés par 1,82 sur la même période (Fig. 1). Les principaux services prescripteurs sur l'année 2012 étaient les urgences, l'endocrinologie-médecine interne et la dermatologie (Fig. 2). Parmi les classes pharmaceutiques les plus dispensées, trois d'entre elles représentaient la moitié de la totalité des prescriptions (Fig. 3). Les résultats de l'étude prospective sont présentés dans le Tableau 1. La dispensation entraînait un temps d'attente parfois très long pour le patient et un risque d'erreur. Pour exemple, nous avons relevé au cours de cette étude une inversion de traitements entre 2 patients qui avait pu être interceptée. Cet événement sentinelle avait donc nécessité une évaluation amenant à une réflexion sur le circuit de la PASS au sein de la PUI.

Actions correctives

Concernant l'organisation générale du circuit des patients démunis, une lettre a été rédigée par le groupe de travail et diffusée à l'ensemble de l'hôpital (médecins, cadres et assistantes sociales), afin de rappeler ce circuit, de redonner les horaires et lieux de consultations, les nouvelles modalités d'accueil à la pharmacie, les contacts des différents intervenants et le codage de cette activité. Un document de synthèse des horaires et des différents lieux destinés aux patients PASS (médicaments, DM, diététique...) a également été réalisé.

Au sein de la pharmacie, un nouveau lieu d'accueil favorisant la confidentialité et de nouvelles plages horaires ont été définies : dans la zone de dispensation externe, du lundi au vendredi de 13 h à 16 h. Afin d'améliorer le temps de dispensation et de lisser cette activité, uniquement réalisée l'après-midi désormais, deux ordonnances spécifiques ont été créées : une ordonnance destinée à la PASS buccodentaire et une ordonnance dite commune (Matériel complémentaire) pour tous les autres services de l'hôpital à l'exception de la psychiatrie (risque de falsification). Ces ordonnances proposaient une liste de spécialités choisies parmi les plus prescrites au cours de l'étude rétrospective. Les médicaments (par dénomination commune internationale [DCI] en prévision de l'application au 1^{er} janvier 2015 du décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 [16]) sont regroupés par classes pharmacologiques. Une zone de prescription était réservée aux médicaments inscrits au livret mais non présents sur l'ordonnance. Ceux-ci étaient délivrés le lendemain ou le jour ouvré suivant après remise d'un « bon ». Ces deux ordonnances ont été validées par la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de l'établissement. De plus, afin de faciliter la prescription, il a été mis à disposition, deux livrets thérapeutiques spécifiquement pour les consultations buccodentaire et psychiatrie, regroupant les médicaments les plus

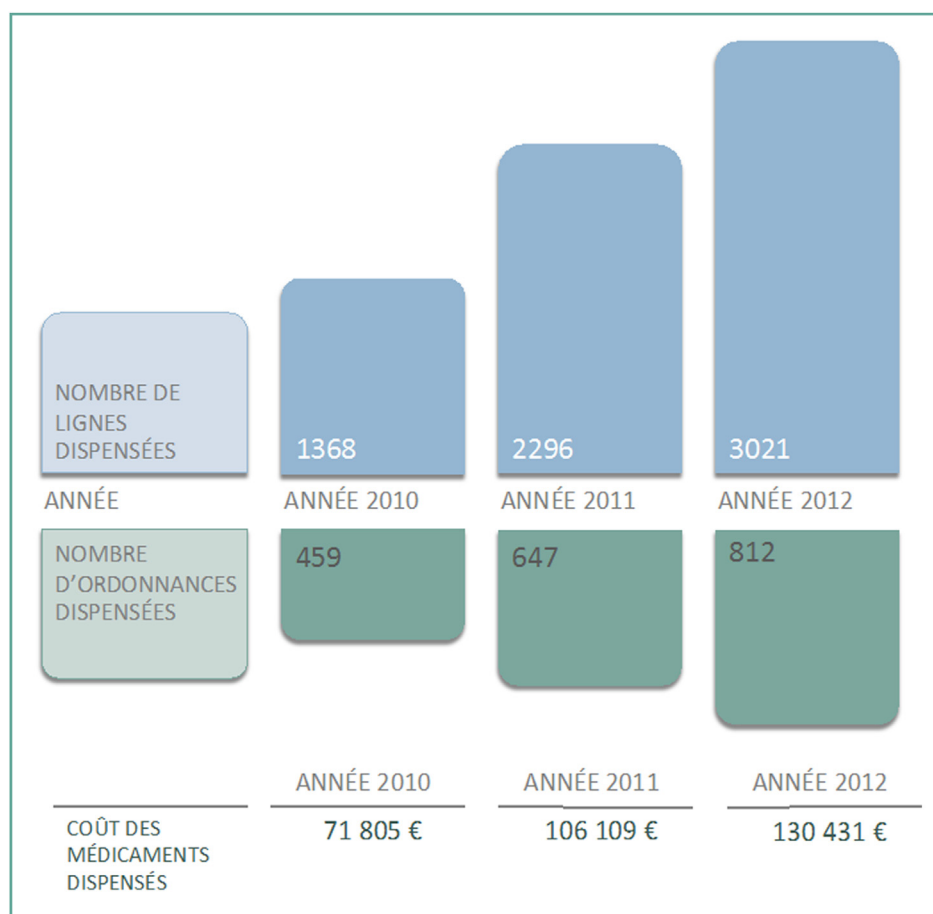


Figure 1. Évolution sur 3 ans du nombre d'ordonnances et de lignes dispensées et évolution du coût total des médicaments dispensés pour les patients démunis.

Evolution of the number of prescriptions, dispensed lines and total cost of drugs dispensed for vulnerable patients over 3 years.

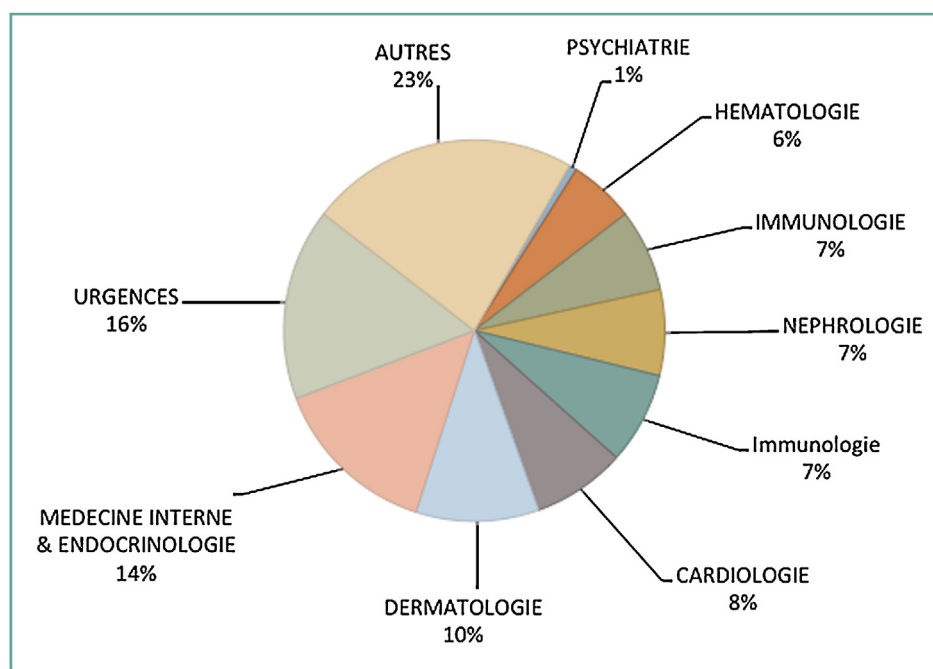


Figure 2. Services prescripteurs pour les patients démunis sur l'année 2012.

Prescribing departments for vulnerable patients over the year 2012.

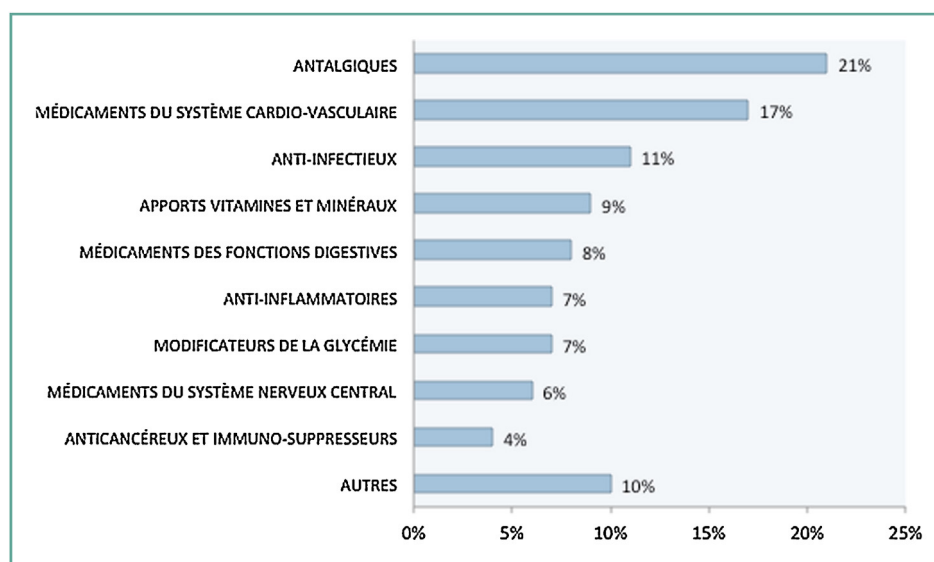


Figure 3. Classes pharmaceutiques des unités dispensées les plus prescrites aux patients démunis sur l'année 2012.
Pharmaceutical classes of the dispensed medications the most prescribed to the vulnerable patients over the year 2012.

Tableau 1 Indicateurs avant et après la mise en place des mesures correctives.
Indicators before and after corrective actions.

Indicateurs	Avant (n = 108)	Après (n = 179)	p
Nombre moyen d'ordonnances dispensées par jour	4,7 ± 2,5	9,4 ± 6,8	0,009 ; DS
Nombre moyen de lignes dispensées par ordonnance	3,2 ± 2,2	2,7 ± 1,7	0,024 ; DS
Temps moyen de dispensation (minutes)	13,9 ± 7,7	6,1 ± 3,6	<0,0001 ; DS
Intervention du pharmacien (%)	25,0 %	24,0 %	0,983 ; NS
Appel du médecin (%)	11,1 %	8,4 %	0,745 ; NS
Médicaments substitués pour cause de prescription hors livret (%)	13,3 %	12,1 %	0,891 ; NS

ND : non déterminé ; DS : différence significative ; NS : différence non significative.

prescrits dans ces spécialités médicales. Un stock physique de 89 spécialités a été installé à côté de la zone d'accueil des patients démunis, hors des stockeurs rotatifs. Il était composé, pour chaque médicament, de la quantité suffisante pour une semaine. Les médicaments de psychiatrie les plus prescrits ont également été ajoutés à ce stock. Afin d'améliorer la dispensation et le conseil au patient, des fiches informatives ont été réalisées pour chaque médicament. Elles renseignaient l'indication, le moment de prise et les effets indésirables, avec des pictogrammes permettant la compréhension non verbale pour les patients ne lisant pas le français (Fig. 4). Ces mêmes fiches ont été rédigées pour les PPH avec ajout des interactions médicamenteuses les plus fréquentes. Ces données étaient issues des résumés des caractéristiques du produit et de la base de données Thériaque®. Une procédure a été rédigée afin de formaliser la prise en charge des patients PASS au sein de la PUI, ainsi que deux modes opératoires sur la facturation des médicaments et le réapprovisionnement du stock.

Évaluation des actions correctives

Six mois après la mise en place des actions correctives, l'évaluation a montré une augmentation significative du nombre moyen d'ordonnances dispensées par jour (Tableau 1). Le temps de dispensation a par contre été diminué de moitié. Toutefois, les autres indicateurs sont restés comparables. En avril 2014, l'ordonnance commune a été utilisée dans plus de la moitié des demandes (50/80, 62,5 %) dont 45 (90 %) prescrites pour le service des urgences. La Fig. 5 présente les résultats des questionnaires de satisfaction destinés aux PPH (n = 10) et aux patients (n = 20) ayant connu l'ancien et le nouveau circuit.

Discussion

Cette EPP a permis de mettre en évidence la difficulté de formaliser un circuit transversal tel que la PASS dans un hôpital comme le nôtre. Toutefois, les actions mises en place ont



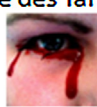




RIFAMPICINE 300 mg RIFADINE®	
Composition	Rifampicine 300 mg gélule
Indications	Tuberculose, lèpre, prévention tuberculose et méningite à méningocoque
Mode d'administration	  <p>Voie orale avec un verre d'eau de préférence à jeun ou ½ heure avant les repas</p>
Posologie	<p>Maximum : 12 mg par kg par jour (possible adaptation en fonction de la pathologie) Nombre de prise par jour : 1 par jour Attention : inducteur enzymatique</p>
Effets indésirables	<p>Coloration en rouge des larmes, urines, crachats</p>  <p>Troubles du système immunitaire : fièvre, frissons, maux de tête, hypotension</p>    

Figure 4. Exemple de fiche d'information médicament pour la dispensation aux patients démunis relevant de la PASS.
Example of drug information sheet to improve dispensation.

amélioré l'organisation et l'activité de dispensation au sein de la PUI.

Sur le plan pharmaceutique, nos actions ont eu un réel impact sur l'organisation de la PASS mais aussi sur l'activité de dispensation au sein de la PUI, comme le montre le [Tableau 1](#). En effet, le temps de dispensation a été diminué de plus de moitié (13,9 min vs 6,1 min) avec une différence hautement significative, alors même que le nombre d'ordonnances journalières avait quant à lui quasiment doublé (4,7 ordonnances par jour vs 9,4 ordonnances par jour). Ceci met en évidence l'efficacité de la nouvelle organisation. Néanmoins, la stagnation de la fréquence d'intervention du pharmacien (majoritairement pour des prescriptions hors livret) et d'appel du médecin reste décevante. Malgré la mise en place d'une ordonnance constituée des médicaments les plus fréquemment prescrits et d'une sensibilisation des prescripteurs, le pourcentage de substitutions est resté identique (12 à 13 % de médicaments substitués). La prise en compte des besoins et de la satisfaction du patient est la raison d'être de la démarche qualité

[17]. Berwick, spécialiste reconnu de la qualité en santé, a identifié plusieurs besoins à améliorer chez un patient hospitalisé [18]. L'attente prolongée de ce dernier en fait partie et a été considérablement diminuée ici.

Comme l'a souligné la DHOS, la PASS est une activité très complexe avec des organisations variées [19]. Au sein de notre région Île-de-France, une étude réalisée en 2009 à l'initiative de la DRASS a recensé 45 PASS dans la région, avec des modalités d'organisation différentes, soit transversales, soit spécifiques [20]. Dans notre cas, l'activité PASS a à la fois une activité transversale rattachée au service social et des consultations spécifiques, ce qui explique en partie la complexité de ce circuit dans notre établissement. Concernant l'organisation générale du circuit de la PASS, en région centre, le repérage des patients en précarité est effectué majoritairement au sein de chaque service hospitalier doté d'une AS, ce qui est également notre cas [21]. Les outils de liaison utilisés sont le plus souvent des « bons PASS » délivrés par l'AS du service. Concernant la dispensation des médicaments, seules quelques structures utilisent un

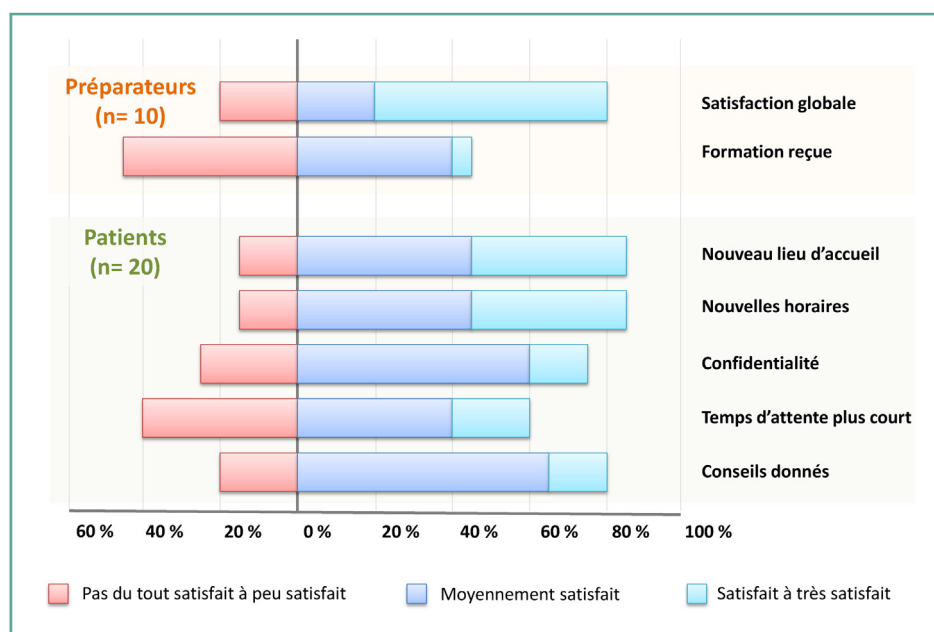


Figure 5. Satisfaction des préparateurs en pharmacie et des patients concernant le nouveau circuit de la PASS à la Pharmacie.
Pharmacy technicians and patients satisfaction regarding the new pharmaceutical circuit.

support de liaison spécifique comme c'est le cas dans notre établissement avec les ordonnances créées. Ainsi, du fait de la complexité et de la variabilité de ces organisations, la DHOS recommande de formaliser le rôle de la PASS, de son circuit, de ses acteurs et de ses partenariats.

Le pharmacien, possédant une vision transversale de l'activité de l'établissement, est à même de s'impliquer dans des missions de gestion des risques comme nous l'avons fait ici en initiant cette EPP [22]. Toutefois, il lui est particulièrement difficile de faire évoluer les pratiques sur des circuits transversaux dans lesquels il n'est pas directement impliqué, si ce n'est en bout de chaîne pour la dispensation des traitements. D'autres EPP instaurées par des pharmaciens ont également mis en évidence la difficulté de sensibiliser l'ensemble des acteurs d'un circuit transversal pluridisciplinaire [23–25]. Ces programmes d'amélioration de la qualité sont parfois l'occasion de mobiliser les professionnels autour d'une thématique, même si les résultats attendus ne sont pas toujours atteints. L'équipe pharmaceutique ayant réalisé une EPP sur l'antibioprophylaxie chirurgicale a discuté les différents obstacles à l'adhésion des professionnels de santé à un processus, tels que le manque d'information ou de sensibilisation, les problèmes de formation et d'organisation ou encore le manque de communication [24]. Ainsi, nous observons que ce type de difficultés peut être retrouvé à l'hôpital dans tout type de circuit de prise en charge transversale, comme nous avons pu le constater dans ce travail.

Plus particulièrement, le manque de communication entre les différents intervenants peut freiner l'efficacité du processus et altérer la prise en charge du patient. Une approche transversale dite « systémique » réalisée grâce à un groupe de travail pluridisciplinaire est recommandée pour réaliser une EPP [26]. La nôtre, réalisée suivant une démarche processus, a intégré l'ensemble des acteurs de

l'hôpital. L'intérêt de cette approche est la compréhension de la contribution de chaque secteur et permet le découplage de l'organisation verticale traditionnelle. Ceci aboutit également pour le professionnel à la compréhension non seulement de sa prestation mais aussi à celle des autres [17]. Toutefois, nous avons pu remarquer qu'il était plus facile de faire accepter un nouvel outil lorsqu'un interlocuteur unique était identifié, comme pour la PASS médicale ou buccodentaire pour lesquelles l'ordonnance était utilisée presque systématiquement. Un renforcement de la diffusion de l'ordonnance commune est donc à prévoir auprès des prescripteurs. De plus, l'ordonnance commune sera réévaluée chaque année afin de prendre en compte les changements de pratiques et de marché. Nous remarquons également que la communication et la formation doivent aussi être améliorées au sein de la pharmacie. En effet, 50 % des préparateurs interrogés n'étaient pas pleinement satisfaits de leur formation malgré les outils créés et leur bonne satisfaction du nouveau circuit en général. Un accompagnement plus important doit être envisagé pour le prochain cycle d'amélioration, même si les patients semblaient satisfaits des conseils donnés à 80 %. La compréhension du traitement par les patients est un point à développer afin d'améliorer leur observance. En effet, ce problème est rencontré chez de nombreux patients démunis [27]. Les fiches médicament dispensées au patient participent à son éducation. Par ailleurs, nous recevons de nombreux patients ne parlant pas ou peu le français. Cette constatation correspond à ce qui a été retrouvé dans l'étude de l'IGAS qui précise que la barrière de la langue constitue un facteur d'exclusion supplémentaire [28]. C'est pourquoi nous avons le projet de traduire ces fiches informatives en plusieurs langues étrangères comme l'anglais, l'espagnol et l'arabe.

Cette amélioration continue de la qualité est d'autant plus importante que nos résultats ont montré une

augmentation de l'activité de dispensation pour les patients relevant de la PASS, atteignant 812 ordonnances en 2012 et représentant un coût relativement important. Le nombre moyen de dispensations par jour aux patients démunis dans notre hôpital lors de l'étude prospective de 2013 était équivalent à celui retrouvé dans l'étude de l'IGAS (5 versus 4,8 dans notre étude) [28]. Toutefois, ce nombre atteignait 9,4 dispensations par jour lors de la réévaluation en 2014, montrant une nouvelle augmentation de l'activité. Concernant l'état des lieux de l'activité de dispensation aux patients démunis, nous avons relevé que les principales classes pharmacologiques dispensées étaient les antalgiques (21 %), les médicaments du système cardiovasculaire (17 %), les anti-infectieux (11 %) et les fonctions digestives (8 %). Médecin du monde précise, dans son rapport de 2007, que les pathologies respiratoires (17,1 %), digestives (16,3 %), et ostéoarticulaires (12,8 %) ainsi que l'hypertension artérielle sont les plus représentées [3]. Les principaux services prescripteurs dans notre étude (majoritairement les services des urgences, de médecine interne et de cardiologie) correspondent à une logique de prise en charge standard des patients démunis, en adéquation avec les pathologies les plus fréquemment retrouvées. À l'hôpital Saint-Louis à Paris, l'activité de dispensation PASS représentait 1850 ordonnances et 3607 lignes dispensées en 2002 [12]. Notre activité en 2012 comptait moins d'ordonnances mais presque autant de médicaments dispensés pour un coup plus important. L'équipe pharmaceutique de cet hôpital soulignait la collaboration étroite avec l'équipe soignante et la mise en place d'une ordonnance dédiée dès le début de l'activité de la PASS. Ceci a permis de limiter le nombre de prescriptions en dehors de l'utilisation de cette ordonnance dédiée et ce, plus particulièrement dans la consultation de dermatologie que dans la consultation médicale. Au contraire, notre circuit de la PASS semble plus complexe, avec une activité en augmentation, qui n'a impliqué le service de Pharmacie que tardivement. De plus, comme nous l'avons nous aussi remarqué, l'appropriation de nouveaux outils était plus facile dans les consultations thématiques et bien identifiées.

Limites

Notre EPP est une étude monocentrique. Cependant, un seul autre hôpital de notre groupe hospitalier possède une dispensation de PASS principalement dédiée au centre médico-psycho-pédagogique qui présente une activité bien moindre que la nôtre. Nous avons proposé des améliorations adaptées à notre organisation qui ne sont donc pas forcément généralisables à toutes les structures. Toutefois, nous avons développé des outils transposables comme les ordonnances types, les fiches explicatives pour les patients et les fiches d'aide à l'analyse et de conseils à la dispensation, ou encore la démarche d'EPP. L'utilisation de l'ordonnance spécifique commune pour ces patients en cas d'hospitalisation est peu évidente, les médecins n'étant pas toujours au courant que le patient bénéficie du dispositif PASS. Des actions de sensibilisation, avec l'aide des assistantes sociales, auprès des prescripteurs s'avèrent nécessaires. Des formations sur le circuit de la PASS, lors de l'accueil des internes de médecine, sont donc à

prévoir afin de diffuser l'utilisation de l'ordonnance commune. Ceci permettra d'améliorer la lisibilité des ordonnances et de diminuer le nombre d'appels pour effectuer des substitutions. Les résultats de notre EPP sont encore mitigés. Certains points faibles ont été mis en évidence et serviront de point de départ pour de nouvelles actions lors du second cycle PDCA à prévoir.

Nous avons souhaité travailler en priorité sur l'organisation pharmaceutique du circuit de la PASS afin de lancer une dynamique et de pouvoir proposer des outils et des améliorations de la prise en charge aux médecins et aux assistantes sociales. Maintenant que ce circuit a été amélioré et formalisé à la pharmacie, il nous faudra travailler avec les équipes, sur l'accompagnement des patients et le développement de la pharmacie clinique au sein des PASS existantes.

La prise en charge des patients démunis relevant de la PASS a donc été nettement optimisée à la pharmacie. De plus, des outils ont été mis à disposition par le groupe de travail afin d'impliquer et de mobiliser tous les intervenants. La diminution du temps de dispensation et de gestion de ce circuit est d'autant plus importante que la file active des patients PASS ne cesse de croître, avec un nombre de dispensations encore augmenté en 2014, sans qu'aucun moyen supplémentaire ne soit alloué à la pharmacie pour cette activité. Ainsi, dans une démarche de certification promouvant l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité dans les établissements de santé, des moyens financiers plus importants seraient nécessaires.

Conclusion

Les PASS sont des cellules de prise en charge médicale et sociale permettant l'accès aux soins aux plus démunis. C'est une mission de service public que l'hôpital doit assurer avec rigueur et implication afin d'assurer la qualité des soins. La PUI est un acteur important en aval de ce circuit transversal, qui était peu formalisé. Du fait de la croissance de l'activité de la PASS depuis 3 ans, il était nécessaire de réaliser une évaluation des pratiques sur la prise en charge de ces patients dans notre hôpital et au sein de la PUI mais aussi de proposer des axes d'amélioration. Toutefois, les actions mises en place n'ont pas permis d'améliorer complètement ce circuit particulièrement complexe. De prochains audits nous permettront de nous assurer du maintien des mesures correctives mises en place. Il nous faudra alors agir sur les étapes les plus difficiles à améliorer comme la communication, la formation et l'implication de l'ensemble des acteurs.

Remerciements

Benoît Mournet (Finances, AP-HP, hôpital Albert-Chenevier, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil), Patricia Clément (Pharmacie, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil), Béatrice D'hondt (Service social, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil), Yahia Fliou (PASS psychiatrie, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,

94010 Créteil), Nawel Kouaci (PASS buccodentaire, AP—HP, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.06.003>.

Références

- [1] Chiffres clés — Le site du CNLE. [Disponible sur : <http://www.cnle.gouv.fr/Chiffres-cles>, 405.html].
- [2] Les statuts du travail et la précarité. Centre d'observation de la société [Internet]. [Disponible sur : <http://www.observationsociete.fr/les-statuts-du-travail-et-la-pr%C3%A9carit%C3%A9> ; cité 14 janv 2014].
- [3] Rapport 2007 de l'observatoire de l'accès aux soins de la mission France de Médecins du Monde. [Disponible sur : <http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport-2007-Partie1.pdf>].
- [4] LOI n° 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle. 99-641 juill 27, 1999.
- [5] LCP Assemblée nationale. L'Écho des Lois : CMU : une couverture maladie universelle ? [Disponible sur : <http://www.lcp.fr/emissions/l-echo-des-lois/vod/143802-cmu-une-couverture-maladie-universelle>].
- [6] LOI n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions. 98-657 juill 29, 1998.
- [7] Évaluation des permanences — évaluation des pass rapport resume.pdf. [Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/evaluation_des_pass_rapport_resume.pdf].
- [8] Circulaire N° DHOS/F2/F3/F1/DSS/1A/2009/78 du 17 mars 2009 relative à la campagne tarifaire 2009 des établissements de santé. [Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_078.170309.pdf].
- [9] Gatin B, Aparicio C, Carron A, Chauvin P, de Champs Leger H, et al. Analyse descriptive des patients de 5 consultations sans rendez-vous avec PASS intégrée à l'AP—HP. *Rev Med Interne* 2009;30:S52.
- [10] Casadevall M, Blacher J, Calimia C, Haus F, Giorno M, et al. Profil des patients d'une permanence d'accès aux soins de santé parisienne. *Rev Med Interne* 2009;30(Suppl. 2):S52.
- [11] De Celeyran FT, Girardeau Y, Khan S, Morinet F, Georges-Tarragano C. Health-care access for migrants in France. *Lancet* 2013;382(9906):1704.
- [12] Malliti M, Madelaine I, Faure P. Répercussions pharmaceutiques d'une consultation de précarité. Exemple de l'hôpital Saint-Louis. *J Pharm Clin* 2004;23(4):200–8.
- [13] ANAES. Mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité dans un établissement de santé; 1996 [Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/paq.pdf>].
- [14] HAS. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. [Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_epp_juin_2005pdf].
- [15] Rapports d'activité. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor. [Disponible sur : <http://www.chu-mondor.aphp.fr/rapports-dactivite/>].
- [16] Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du Code de la sécurité sociale. 2014-1359 nov 14; 2014.
- [17] ANAES. Principes de mise en œuvre d'une démarche qualité en établissement de santé; 2002 [Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/demarche_qualite_2006.10.06_10.16.43.41.pdf].
- [18] Berwick DM. Improving patient care. *My right knee*. *Ann Intern Med* 2005;142(2):121–5.
- [19] Organiser une permanence d'accès aux soins de santé PASS. [Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/organiser_une_pass.pdf].
- [20] Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) en Île-de-France en 2009. [Disponible sur : <http://www.fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ministere/Drass75/2009/ISO20035247.pdf>].
- [21] Rapport de synthèse de l'enquête régionale des PASS - PRAPS; 2012–2016 [Disponible sur : http://www.ars.centre.sante.fr/fileadmin/CENTRE/Internet/ARS/Votre_ARS/Etudes_et_publications/Etudes_et_statistiques/Rapport_regional_PASS.pdf].
- [22] Pharmacie hospitalière horizon. Le livre blanc; 2012 [Disponible sur : http://www.synprefh.org/Data/upload/Images/Design/pdf/livre-blanc-pharmacie-hospitaliere_2008.pdf].
- [23] Gaggliole MP, Veyrier M, Hehn M, Bertrand L, Martinez P, et al. Évaluation des pratiques professionnelles : implication du pharmacien hospitalier dans l'amélioration de la prise en charge des escarres. *Pharm Hosp Clin* 2014;49(4):277–85.
- [24] Arques E, Roubille R, Delattre I, Teil J, Derharoutunian C, et al. Antibiotrophylaxie chirurgicale : une évaluation des pratiques professionnelles. *Pharm Hosp* 2007;42(170):135–42.
- [25] Geneste M, Raymond S, Dobrokhotoy A, Rabatel G. Évaluation des pratiques professionnelles (EPP) : bon usage des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) au centre hospitalier de Chambéry (CHC). *Pharm Hosp Clin* 2012;47:S23.
- [26] Bally B, Steib A, Cabarrot P, Marty J, Dureuil B. Évaluation des pratiques professionnelles (EPP) : nouvelle obligation législative ou démarche d'amélioration continue de la qualité des soins ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25(3):356–61.
- [27] Lortholary O. Pathologies infectieuses et précarité en France. *Laennec* 2007;55(4):6–14.
- [28] Fiche de synthèse sur les études sur les permanences d'accès aux soins de santé menées par l'IGAS, l'ANAES, GRES médiation. [Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_synthese.pdf].

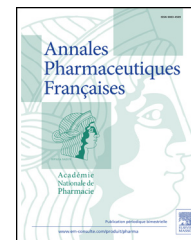


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Sélection et séquence optimale des éléments critiques de validation des ordonnances : une simulation avec des résidents en pharmacie hospitalière[☆]



Selection and optimal sequence of critical elements for medication review: A simulation with hospital pharmacy residents

S. Dubois^a, A. Barbier^a, M. Thibault^a, S. Atkinson^a,
J.-F. Bussières^{a,*,b}

^a Unité de recherche en pratique pharmaceutique, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, H3T1C5 Montréal, QC, Canada

^b Faculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques, université de Montréal, 6128, succursale Centre-Ville, H3C3J7 Montréal, QC, Canada

Reçu le 4 février 2016 ; accepté le 14 juin 2016

Disponible sur Internet le 14 juillet 2016

MOTS CLÉS

Validation
d'ordonnance ;
Pharmacien ;
Prescription ;
Chemin critique ;
Formation

Résumé

Objectifs. – L'objectif principal était de comparer les réponses de résidents en pharmacie concernant les éléments nécessaires à la validation d'ordonnance, selon la présence ou l'absence de pharmacien dans les services, de décrire la séquence de ces éléments et de la comparer à une séquence optimale. Les objectifs secondaires étaient d'utiliser cette méthode dans une simulation et d'évaluer le niveau d'accord des résidents sur la validation d'ordonnance.

Méthodes. – Vingt-deux éléments de validation ont été retenus à partir de référentiels. Une simulation sur la validation d'ordonnance a été organisée en trois étapes : sélection des éléments jugés nécessaires ou non au chemin critique de validation d'ordonnance, puis classement des éléments par ordre chronologique, mise en application de ce chemin critique sur deux cas pratiques simulés, perception des résidents quant à la validation d'ordonnance et leur formation.

[☆] Ce manuscrit a été présenté sous forme de communication affichée au congrès de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) les 13–14–15 avril 2016 à Trois-Rivières, Québec, Canada.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca (J.-F. Bussières).

Résultats. — Quarante-et-un résidents ont participé à l'activité. Les réponses étaient hétérogènes concernant la séquence des éléments et le temps nécessaire à la validation d'un cas (3–13 minutes). Une majorité de résidents ont affirmé que leur formation sur la validation était insuffisante (29/41), que les pharmaciens validaient différemment (27/41), et qu'il était impossible de valider les 22 éléments proposés pour chaque ordonnance (30/41).

Conclusion. — Cette étude met en évidence des pratiques de validation d'ordonnance hétérogènes parmi les résidents en pharmacie, due à un manque de formation lors de leur cursus selon les résidents. Il apparaît essentiel de se doter de standard de validation d'ordonnance tant à l'échelle locale que nationale.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Medication order review;
Pharmacist;
Medication order;
Critical path;
Training

Summary

Objectives. — The main objective of this study was to compare the responses of pharmacy residents regarding critical steps for medication order review, in the presence or absence of clinical pharmacists on patient care units, to describe the sequence of these steps and to compare them to an optimal sequence. The secondary objectives were to test this sequence in a simulation and to assess the residents' level of agreement on medication order review.

Methods. — Twenty-two validation steps were selected from guidelines. A simulation on order review was organized in three steps: selecting elements judged to be necessary or not for the order review critical path, then organizing this sequence in chronological order, implementation of this critical path on two simulated practical cases, resident perceptions about order review in their training.

Results. — Forty-one residents participated in the activity. Responses were heterogeneous regarding the elements' sequence and the time required for the review of a simulated case (3–13 minutes). A majority of residents considered that their training was insufficient (29/41), that pharmacists validated differently (27/41), and that it was impossible to review the 22 proposed items for each prescription (30/41).

Conclusions. — This article highlights heterogeneous medication order review practices among pharmacy residents, due to a lack of training in their curriculum according to them. It is essential to acquire medication order review standard both locally and nationally.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La pratique pharmaceutique en milieu hospitalier se décline en cinq axes : les soins pharmaceutiques, les services pharmaceutiques (dont la distribution de médicaments), l'enseignement, la recherche clinique et la gestion [1]. Ces cinq axes orientent vers une organisation idéale du circuit du médicament divisé en 54 étapes [2].

Le modèle de pratique québécois est principalement axé sur les soins pharmaceutiques [3]. Les soins sont centrés sur le patient et ont pour but d'optimiser la thérapie médicamenteuse, de favoriser la santé, le bien-être et la prévention des maladies [4].

La validation pharmaceutique d'ordonnances est l'une des étapes pivot des 54 étapes du circuit du médicament, et constitue l'acte primaire, fondamental et essentiel du pharmacien [2,5]. Compte tenu de la complexité du circuit du médicament, des risques inhérents à l'utilisation des médicaments, des coûts importants associés à la pharmacothérapie, la validation pharmaceutique est incontournable

et exigée par le cadre juridique nord-américain depuis au moins quatre décennies. Elle est effectuée systématiquement à la pharmacie centrale des établissements de santé lors du traitement des ordonnances pour la dispensation, mais peut être aussi effectuée dans le cadre de la présence clinique décentralisée des pharmaciens dans les services. Certains hôpitaux ont tenté de décentraliser la validation d'ordonnance de médicaments dans les services dans le but de générer des gains en termes d'efficacité, mais ce modèle de pratique est généralement peu implanté, sachant que le pharmacien n'est pas présent dans les services 24 heures par jour et que la validation des ordonnances est une source d'interruption qui empêche la prestation de soins directs aux patients [3]. Dans le cadre de nos travaux, la validation pharmaceutique s'applique à l'activité centralisée à la pharmacie pour toutes les ordonnances pendant les heures d'ouverture de la pharmacie, et ce en collaboration avec le personnel technique et les activités de préparation et de dispensation. Au Québec, la validation d'ordonnance n'est pas spécifiquement enseignée, tant à l'université qu'en

stages de formation, puisqu'actuellement le modèle de pratique est centré sur les soins. Toutefois, les étudiants sont quotidiennement exposés au processus de validation pharmaceutique d'ordonnances dans le cadre de leurs stages en côtoyant des pharmaciens. Cette exposition ne permet pas forcément d'observer le chemin critique emprunté lors de la validation, sachant que ce processus fait appel à une séquence d'étapes franchies par le pharmacien dans le cadre de son raisonnement clinique. Le partage de ce chemin critique entre le pharmacien et l'apprenant est tributaire du volume d'activités et de la volonté du pharmacien à partager explicitement son processus de réflexion aux étudiants en formation.

Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations quant aux éléments à vérifier pour valider correctement une ordonnance. Par exemple, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a publié en 1996 des lignes directrices pour la prestation de soins pharmaceutiques [6]. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a publié en 2015 des recommandations sur l'optimisation des médicaments grâce à leur utilisation sécuritaire et efficace afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles [7]. La société française de pharmacie clinique (SFPC) a publié en 2012 une liste de vérification du dossier patient basée sur le contexte clinique et les recommandations de pratiques cliniques incluant un certain nombre d'étapes nécessaires à une expertise structurée [8]. L'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique détaille également l'algorithme de décision pour la validation d'une ordonnance [9]. Au Québec, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) a publié en 2010 des standards de pratique quant à la prise en charge du patient par le pharmacien. Ces standards incluent notamment la collecte et l'interprétation des données, l'évaluation pharmacologique des ordonnances et la documentation des informations pertinentes aux dossiers [10]. Ces standards sont utilisés dans le cadre du programme d'inspection professionnelle auquel sont exposés tous les pharmaciens du Québec sur un cycle de cinq ans.

En dépit de toutes ces recommandations de bonnes pratiques ciblant la validation des ordonnances de médicaments, il existe relativement peu de littérature commentant le chemin critique de validation optimale. La méthode du chemin critique est une technique apparentée à la planification d'un projet comprenant plusieurs activités individuelles [11]. Le chemin critique désigne la liste ordonnée des opérations nécessaires à l'obtention d'un résultat voulu dont la durée totale détermine la durée du projet. La technique du chemin critique a d'abord été développée dans l'industrie, puis s'est propagée à de nombreux systèmes, notamment dans le système de soins dès les années quatre-vingt-dix aux États-Unis [12]. Dans le domaine de la santé, le chemin critique est défini par une séquence optimale et une synchronisation des interventions de différents professionnels de la santé pour une procédure ou un diagnostic particulier. Son but est d'améliorer les soins aux patients, en minimisant les délais, les coûts et l'utilisation des ressources, et en maximisant la qualité de soins [13,14]. Cette méthode consiste à identifier toutes les tâches requises à l'obtention du résultat voulu, puis à établir l'ordre des tâches et enfin à déterminer le chemin critique en

identifiant les tâches critiques : les tâches les plus importantes ayant un impact direct sur le résultat. Nous nous sommes intéressés à la perception des résidents en pharmacie en ce qui concerne le chemin critique pour la validation pharmaceutique d'ordonnances. Nous souhaitons sensibiliser les futurs pharmaciens hospitaliers à l'importance et la complexité de cette activité pharmaceutique bien souvent négligée au profit des soins directs aux patients.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les réponses de résidents en pharmacie concernant les éléments nécessaires à la validation centralisée d'ordonnance selon deux situations distinctes (en présence ou en absence d'un pharmacien décentralisé en soutien dans les services de soins) et concernant l'ordre préférentiel de réalisation de ces éléments (séquence optimale). Les objectifs secondaires étaient de tester la séquence des éléments de validation déterminée par les résidents dans une simulation de cas pratique, et d'évaluer le niveau d'accord des résidents en pharmacie vis-à-vis d'énoncés portant sur la validation pharmaceutique des ordonnances.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive transversale de type simulation.

Participants

Nous avons recruté les participants dans le programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée de 2^e cycle d'une université au Québec. Dans le cadre de ce programme, les étudiants doivent compléter un cours de gestion pharmaceutique en établissement de santé durant lequel des enseignements magistraux et des cas pratiques sont proposés. Notons que ces résidents étaient en début de formation et n'avaient pour expérience en validation des ordonnances que leur exposition aux 40 semaines de stages du programme de doctorat professionnel en pharmacie de 1^{er} cycle. Toutefois, plusieurs de ces étudiants ont eu une expérience complémentaire dans le cadre d'un emploi en pharmacie communautaire ou hospitalière au cours de leur formation.

Identification des éléments critiques

Afin d'identifier les éléments critiques pour la validation d'ordonnances de médicaments aux fins de notre simulation, nous avons procédé par remue-méninges avec les membres de l'équipe de recherche. Vingt-deux éléments de validation d'ordonnance ont été extraits à partir des standards de pratique de l'OPQ et du mode opératoire normalisé en vigueur au département de pharmacie de l'établissement d'affiliation des auteurs [6]. L'application de la méthode du chemin critique a permis d'identifier les éléments critiques de validation pharmaceutique et de proposer une séquence optimale de ces éléments (Fig. 1). Un élément critique est un élément jugé indispensable à la validation optimale d'une ordonnance.

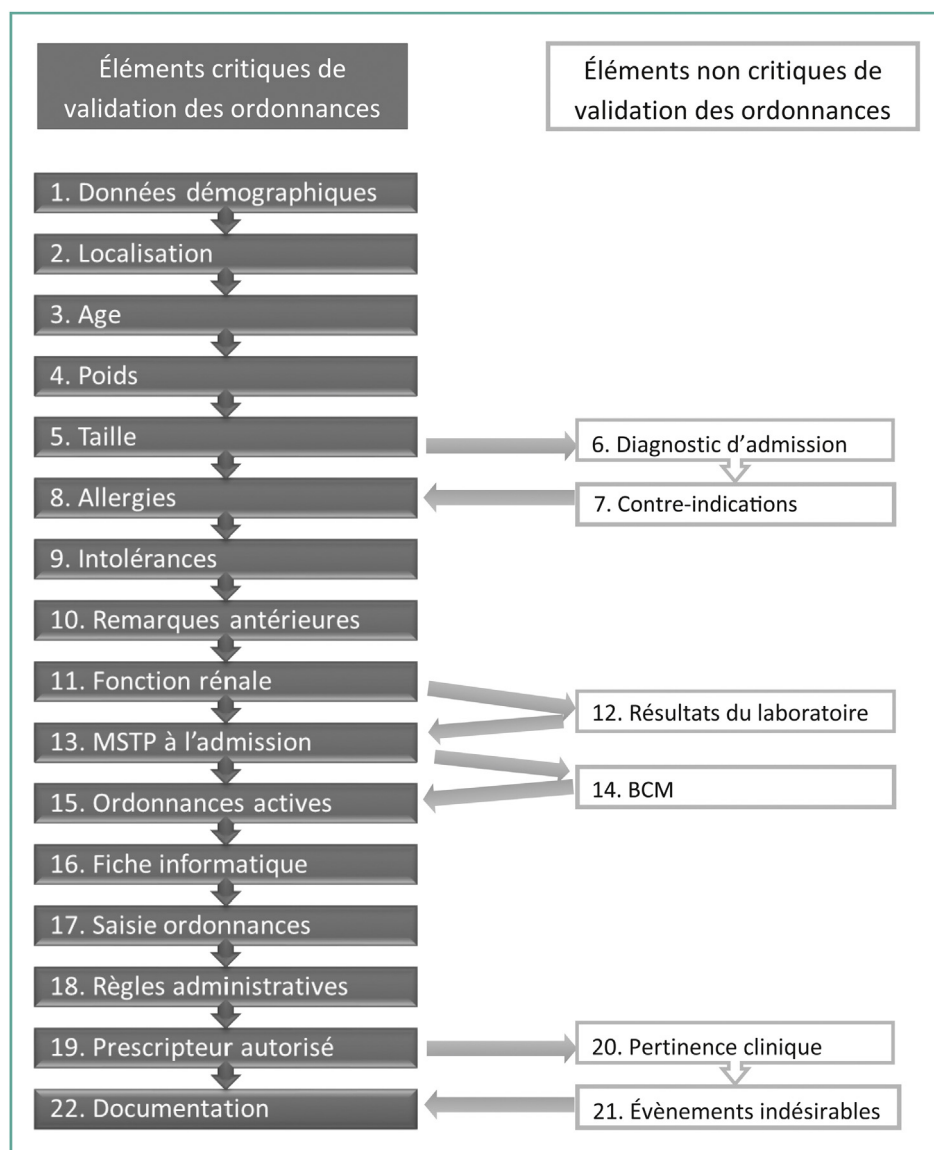


Figure 1. Éléments critiques de validation d'ordonnance et séquence optimale ; élément critique : élément faisant partie du chemin critique de validation d'une ordonnance, indispensable pour atteindre l'objectif ; élément non critique : élément ne faisant pas partie du chemin critique de validation d'une ordonnance, à réaliser par le pharmacien dans les services, non nécessaire à chaque analyse ; BCM : bilan comparatif des médicaments ; MSTP : meilleur schéma thérapeutique possible

Critical steps of medication order review and optimal sequence; critical step: step is a part of the order review critical path, which is essential to achieve the goal; non-critical step: step that is not part of the order review critical path, to be done by a clinical pharmacist, not necessary for each analysis; BCM: medication reconciliation; MSTP: best possible medication history.

Profil de la simulation

Nous avons développé une simulation comportant un questionnaire et deux cas de validation d'ordonnances. La simulation a été développée en trois étapes. La première étape (questions 1 à 3 du questionnaire) demandait aux résidents d'identifier les éléments critiques de validation des ordonnances selon deux situations distinctes :

- le pharmacien valide les ordonnances en étant seul à la pharmacie centrale ;
- le pharmacien centralisé valide les ordonnances en étant soutenu par un pharmacien décentralisé dans les services.

Les résidents devaient ensuite décrire la séquence optimale de ces éléments critiques. La deuxième étape (question 4) portait sur la mise en application de ce processus sur deux cas pratiques de validation d'ordonnances. Chaque résident était invité à valider l'ensemble des ordonnances d'un des deux cas. Les résidents étaient groupés en équipe de deux, l'un chronométrait pendant que l'autre validait son cas. La troisième étape (question 5) abordait la perception des étudiants quant à la validation d'ordonnances et leur formation à cette activité. Le but de cette troisième étape était d'obtenir l'avis des résidents le plus réaliste et objectif possible, après qu'ils se soient interrogés sur les éléments nécessaires à la validation et

leur ordre optimal, et après qu'ils aient mis en pratique leur séquence d'éléments lors de la simulation.

La présentation de la simulation était accompagnée d'explications orales en classe par l'équipe de recherche. Les participants ont été prévenus de la publication des résultats de cette simulation sur une base anonyme. La participation était volontaire. Il a été demandé aux étudiants de s'identifier au début du sondage en vue d'une comparaison des résultats avant et après leur passage à la distribution en stage hospitalier, plus tard au cours de leur formation.

Questionnaire

Le questionnaire comportait cinq questions. La première question visait à demander aux résidents d'indiquer parmi les 22 éléments de validation des ordonnances proposés, s'ils étaient jugés nécessaires en présence ou non de pharmacien dans les services. Afin d'établir la séquence optimale de ces éléments en pratique, la deuxième question visait à hiérarchiser de 1 à 14 (1 étant la première étape et 14 la dernière étape de la sélection) chacun des éléments concernant la collecte et l'interprétation des données ; de même, la troisième question visait à hiérarchiser de 1 à 8 chacun des éléments concernant l'évaluation des ordonnances. À noter que l'affichage proposé des éléments critiques de validation d'ordonnances était aléatoire et distinct pour chaque répondant. Un même rang ne pouvait être attribué qu'une seule fois. La quatrième question permettait de documenter le temps nécessaire à la validation des ordonnances dans les cas simulés. Enfin, la cinquième question consistait à vérifier le niveau d'accord des répondants, selon une échelle de Likert à cinq catégories (totalement en accord, partiellement en accord, partiellement en désaccord, totalement en désaccord, je ne sais pas) sur 16 énoncés en relation avec la validation des ordonnances. Le questionnaire a été élaboré et mis en ligne sur le site SurveyMonkey®. Tous les étudiants étaient tenus d'apporter leur ordinateur portable en classe.

Sélection d'ordonnances

Afin de simuler un cas de validation d'ordonnances, deux sélections de prescriptions ont été établies à partir d'ordonnances réelles du centre hospitalier universitaire d'affiliation des auteurs. Les deux sélections comportaient respectivement sept et trois prescriptions rédigées de façon manuscrite selon le mode opératoire normalisé en vigueur, mais seulement une prescription de chaque cas concernait un médicament. Les prescriptions de médicaments étaient insérées parmi d'autres prescriptions contextuelles incluant des analyses de laboratoire. Afin de rendre plus réaliste la simulation, des documents complémentaires ont été mis à disposition des résidents, telles des alertes habituellement proposées par le logiciel de validation, des monographies et des publications en relation avec les ordonnances à valider. Le complément électronique illustre les trois premières pages du premier cas pratique. De plus, les résidents étaient libres de consulter toutes les références auxquelles ils avaient accès en ligne. Chaque résident devait valider la sélection d'ordonnances d'un des deux cas, en tenant compte des éléments critiques de validation établis précédemment. Il était demandé à chacun de se chronométrer pendant l'analyse de la sélection d'ordonnances.

Plan d'analyse

Le nombre de répondants jugeant nécessaire chacun des éléments critiques de validation des ordonnances en présence ou non de pharmacien dans les services a été comparé à l'aide d'un test de Chi². Nous avons établi arbitrairement qu'un élément critique était essentiel lorsque 90 % ou plus des répondants l'avaient identifié. De plus, nous avons comparé la séquence des éléments critiques de validation d'ordonnance proposée par les résidents à la séquence déterminée initialement et calculé un coefficient de corrélation.

Nous avons identifié une séquence des éléments critiques de validation d'ordonnance de médicaments en pratique en calculant pour chaque élément critique le score moyen et son écart-type selon les valeurs numériques attribuées par les résidents en pharmacie pour la collecte et l'interprétation des données (rang de 1 à 14) et pour la validation des ordonnances (rang de 1 à 8). La séquence proposée tient compte d'un score numérique croissant pour chacune des sections.

Enfin, des statistiques descriptives ont été calculées afin de présenter le profil du niveau d'accord des résidents en pharmacie vis-à-vis de 16 énoncés portant sur la validation pharmaceutique des ordonnances.

Une valeur de *p* inférieure à 0,05 était considérée statistiquement significative.

Résultats

Un total de 41 résidents en pharmacie a participé à la simulation en décembre 2015. L'activité s'est déroulée sur une période de 1,5 heure.

Le [Tableau 1](#) présente le profil du nombre de répondants qui ont jugé nécessaire chaque élément critique de validation des ordonnances en présence ou non de pharmacien dans les services. Des 22 éléments critiques de validation proposés, 17 ont été jugés nécessaires par plus de 90 % des répondants en l'absence de pharmacien dans les services et neuf ont été jugés nécessaires par plus de 90 % des répondants en présence de pharmacien dans les services. Pour sept énoncés, la proportion de répondants jugeant l'élément nécessaire à la validation était significativement moins élevée en présence d'un pharmacien dans les services.

Le [Tableau 2](#) présente la séquence des éléments de validation d'ordonnance de médicaments en pratique, selon le score moyen attribué par les résidents. La séquence proposée par l'ensemble des répondants était différente pour certaines étapes de la séquence initiale déterminée par notre revue documentaire et notre exercice de remue-méninges. Le coefficient de corrélation calculé entre la séquence des éléments critiques de validation d'ordonnances proposée par les résidents et la séquence déterminée initialement était de 0,931.

En ce qui concerne le temps requis pour la validation des sélections d'ordonnances de médicaments (médiane [minimum–maximum]), 23 résidents ont validé la séquence n° 1 (7 min 30 s [3–13 min]) contre 21 résidents pour la séquence n° 2 (4 min 30 s [2–12 min]).

Tableau 1 Répondants jugeant nécessaire chacun des éléments critiques de validation des ordonnances en présence ou non de pharmacien dans les services ($n = 41$).
Respondents considering each critical step necessary for medication order review in presence or absence of clinical pharmacists ($n = 41$).

22 éléments critiques de validation d'ordonnances de médicaments selon l'ordre initial déterminé	Répondants jugeant nécessaire l'élément critique de validation... n (%)		Valeur de p
	...en l'absence d'un pharmacien dans les services	...en présence d'un pharmacien dans les services	
Consulter le MSTP lors d'une admission	36 (88 %)	22 (54 %)	0,001*
Comparer le MSTP aux ordonnances d'admission afin d'identifier les divergences	35 (85 %)	18 (44 %)	< 0,0001*
Consulter les données démographiques du patient	38 (93 %)	36 (88 %)	0,457
Vérifier la localisation du patient	36 (88 %)	30 (73 %)	0,095
Vérifier la documentation des âges	39 (95 %)	38 (93 %)	0,644
Vérifier que le(s) poids requis sont documentés	41 (100 %)	39 (95 %)	0,152
Vérifier que la taille requise est documentée	34 (83 %)	31 (76 %)	0,414
Vérifier la documentation d'intolérances	40 (98 %)	38 (93 %)	0,305
Vérifier la documentation d'allergies	41 (100 %)	40 (98 %)	0,314
Vérifier la documentation de contre-indication liée au statut du patient	40 (98 %)	40 (98 %)	1,000
Vérifier la fonction rénale	41 (100 %)	40 (98 %)	0,314
Vérifier la présence de remarques liées à des hospitalisations/visites antérieures	35 (85 %)	25 (61 %)	0,013*
Vérifier la présence de diagnostic d'admission	38 (93 %)	26 (63 %)	0,001*
Vérifier la présence de résultats anormaux de laboratoire	40 (98 %)	34 (83 %)	0,026*
Consulter toutes les ordonnances actives afin d'avoir un portrait d'ensemble du dossier du patient	41 (100 %)	39 (95 %)	0,152
Vérifier le respect des règles administratives	39 (95 %)	36 (88 %)	0,236
Vérifier la sélection de la fiche informatique exacte	40 (98 %)	36 (88 %)	0,090
Vérifier la conformité de la saisie de l'ordonnance pour dispensation	41 (100 %)	38 (93 %)	0,078
Vérifier la détection d'effets ou d'événements indésirables	41 (100 %)	39 (95 %)	0,152
Vérifier la pertinence clinique	40 (98 %)	35 (85 %)	0,048*
Vérifier que le prescripteur est autorisé	39 (95 %)	34 (83 %)	0,077
Documenter toute intervention pharmaceutique	39 (95 %)	33 (80 %)	0,043*
Base du nombre de répondants	41 (100 %)	41 (100 %)	

MSTP : meilleur schéma thérapeutique possible ; les chiffres en gras correspondent aux éléments jugés nécessaires par plus de 90 % des résidents ; * : les valeurs de $p < 0,05$ sont significatives.

Tableau 2 Séquence des éléments critiques de validation d'ordonnance de médicaments en pratique selon le score moyen attribué par les résidents en pharmacie ($n=41$).
Sequence of critical steps for order review by average score assigned by pharmacy residents ($n=41$).

Éléments critiques de validation d'ordonnances de médicaments	Score (moyenne \pm écart-type)	Séquence optimale déterminée initialement
<i>Collecte et interprétation des données</i>		
1. Consulter les données démographiques de l'adressographe (c'est-à-dire prénom, nom, numéro de dossier)	1,80 \pm 2,87	1
2. Vérifier que la présence d'allergies est documentée et si problème	4,44 \pm 2,07	8
3. Vérifier que les âges requis sont documentés (âge, âge gestationnel)	4,73 \pm 3,25	3
4. Vérifier la localisation du patient (unité de soins, numéro de chambre)	4,78 \pm 4,62	2
5. Vérifier que le(s) poids requis sont documentés (c'est-à-dire poids, poids de perfusion, percentile)	5,88 \pm 1,94	4
6. Vérifier que la présence d'intolérances est documentée et si problème	6,37 \pm 2,67	9
7. Vérifier la présence de diagnostic d'admission	7,05 \pm 2,86	6
8. Vérifier que la taille requise est documentée	8,17 \pm 3,15	5
9. Vérifier que la présence de contre-indication liée au statut du patient (par exemple, grossesse, allaitement, dysphagie, pédiatrie) est documentée et si problème	8,59 \pm 2,85	7
10. Vérifier la fonction rénale	8,78 \pm 2,32	11
11. Vérifier la présence de résultats anormaux de laboratoire	10,37 \pm 2,34	12
12. Vérifier la présence de remarques liées à des hospitalisations/visites antérieures et si problème	10,88 \pm 2,91	10
13. Consulter le meilleur schéma thérapeutique possible (MSTP), lorsqu'il s'agit d'une admission	11,27 \pm 2,52	13
14. Comparer le MSTP aux ordonnances d'admission afin d'identifier les divergences	11,90 \pm 2,36	14
<i>Validation des ordonnances</i>		
15. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de la saisie pour dispensation (c'est-à-dire forme, dose, voie, fréquence, horaire, débit, quantité, date/heure de début et de fin, autres paramètres influençant la distribution, commentaires)	3,25 \pm 1,41	17
16. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de respecter les règles administratives de prescription au sein de l'hôpital (c'est-à-dire date/heure, lisible, complète, autorisée, justification si exception)	3,78 \pm 2,19	18
17. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de la pertinence clinique (c'est-à-dire vs indication, âge/poids/taille/état clinique, motifs d'ajustement incluant résultats de laboratoire)	3,85 \pm 1,89	20
18. Consulter toutes les ordonnances actives afin d'avoir un portrait d'ensemble du dossier du patient	3,98 \pm 2,51	15
19. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de vérifier que le prescripteur est autorisé (nom, statut, n° permis)	4,43 \pm 2,25	19
20. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de détection d'effets indésirables ou d'événements indésirables (c'est-à-dire duplication, interaction, allergie, intolérance, dose trop/pas assez élevée)	4,48 \pm 1,97	21
21. Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux fins de la sélection de la fiche informatique exacte	4,88 \pm 2,04	16
22. Documenter toute intervention pharmaceutique découlant de la collecte, de l'interprétation des données et de l'évaluation des ordonnances	7,38 \pm 1,35	22

Tableau 3 Profil du niveau d'accord des résidents en pharmacie vis-à-vis de 16 énoncés portant sur la validation pharmaceutique des ordonnances ($n = 41$).
Profile of pharmacy residents' agreement level concerning 16 statements about medication order review ($n = 41$).

Énoncés	Totalement en accord n (%)	Partiellement en accord n (%)	Partiellement en désaccord n (%)	Totalement en désaccord n (%)	Je ne sais pas n (%)
J'ai été suffisamment formé au cours du programme de Pharm.D. pour valider de façon optimale des ordonnances de médicaments	0 (0 %)	11 (27 %)	14 (34 %)	15 (37 %)	1 (2 %)
J'ai été suffisamment formé au cours du programme de MSc en pharmacothérapie avancée pour valider de façon optimale des ordonnances de médicaments	2 (5 %)	19 (46 %)	11 (27 %)	6 (15 %)	3 (7 %)
Les pharmaciens auxquels j'ai été exposé ne valident pas du tout les ordonnances de la même manière	12 (29 %)	15 (37 %)	7 (17 %)	0 (0 %)	7 (17 %)
Il est réaliste de valider toutes les ordonnances de médicaments prescrites à l'hôpital en respectant les 22 éléments de validation proposés	2 (5 %)	9 (22 %)	19 (46 %)	11 (27 %)	0 (0 %)
Il est nécessaire de vérifier périodiquement la compétence des pharmaciens en termes de validation pharmaceutique des ordonnances	17 (42 %)	23 (56 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Il est possible de valider adéquatement 30 ordonnances par heure	2 (5 %)	1 (2 %)	21 (51 %)	7 (17 %)	10 (25 %)
Il n'existe pas d'ordre optimal des éléments de validation pharmaceutique des ordonnances	2 (5 %)	7 (17 %)	18 (44 %)	13 (32 %)	1 (2 %)
On devrait pouvoir documenter les éléments non validés pour qu'ils soient portés à l'attention d'un pharmacien à l'étage	29 (71 %)	12 (29 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
La validation pharmaceutique des ordonnances devrait comporter des alertes incontournables sans documentation appropriée justifiant leur évitement	20 (49 %)	16 (39 %)	4 (10 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Le pharmacien ne doit pas valider toutes les ordonnances de médicaments prescrits en établissement de santé	0 (0 %)	9 (22 %)	16 (39 %)	14 (34 %)	2 (5 %)

Tableau 3 (Suite)

Énoncés	Totalement en accord <i>n</i> (%)	Partiellement en accord <i>n</i> (%)	Partiellement en désaccord <i>n</i> (%)	Totalement en désaccord <i>n</i> (%)	Je ne sais pas <i>n</i> (%)
Il est primordial de valider toutes les ordonnances, quitte à réduire le nombre de pharmaciens en clinique à l'étage	1 (2 %)	9 (22 %)	18 (44 %)	12 (30 %)	1 (2 %)
La validation pharmaceutique des ordonnances à la distribution d'une pharmacie centrale fait partie de la démarche de soins pharmaceutiques	19 (46 %)	19 (46 %)	3 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Le personnel technique devrait être autorisé à valider certaines ordonnances sans validation par le pharmacien	1 (2 %)	10 (24 %)	17 (42 %)	11 (27 %)	2 (5 %)
Il serait souhaitable d'afficher les statistiques de performance/vitesse de validation pharmaceutique entre les pharmaciens afin d'optimiser le processus	1 (2 %)	3 (8 %)	16 (39 %)	19 (46 %)	2 (5 %)
A l'arrivée d'un résident ou d'un nouveau pharmacien, il devrait y avoir une formation structurée à la distribution incluant le processus optimal de validation des ordonnances	35 (85 %)	6 (15 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
On devrait inclure des activités de formation continue à l'interne afin de discuter et d'améliorer la validation pharmaceutique des ordonnances	33 (80 %)	8 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Le **Tableau 3** présente le profil du niveau d'accord des résidents en pharmacie vis-à-vis de 16 énoncés portant sur la validation pharmaceutique des ordonnances.

Discussion

Cette étude descriptive est originale. Nous avons observé une hétérogénéité des pratiques, notamment en ce qui a trait à la séquence des éléments critiques et le temps nécessaire à la validation.

Sélection et séquence des éléments critiques de validation

En l'absence de pharmaciens dans les unités de soins, tous les éléments critiques de validation étaient jugés relativement importants, étant retenus par 83 % ou plus des

répondants. Toutefois, les résidents ont considéré que la présence du pharmacien dans les services peut contribuer à limiter le nombre d'éléments critiques à vérifier à la pharmacie centrale. Après une revue de la littérature sur l'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français, Morice et al. ont conclu que la présence de pharmacien dans les unités de soins permet une augmentation du nombre et de la qualité des interventions pharmaceutiques pertinentes, et ont noté une meilleure acceptation de ces interventions par l'équipe médicale [15]. L'équipe de Bedouch et al. a démontré les mêmes résultats en pratique, dans sept services avec un prescripteur électronique et présence à temps complet d'un résident en pharmacie. Les interventions pharmaceutiques sont mieux acceptées par les médecins lorsqu'un pharmacien est présent dans le service, et lorsque celles-ci sont faites oralement [16]. En outre, dans les services avec présence d'un pharmacien, les interventions provenant de pharmaciens exerçant à la pharmacie centrale (par

exemple, le soir, la nuit ou les fins de semaine) sont également bien acceptées parce qu'une réelle collaboration s'est établie et que les interventions sont davantage pertinentes. Dans la mesure où certains éléments critiques peuvent être validés par un pharmacien dans les services, il est essentiel que la trace de cette validation soit visible dans les systèmes d'information par tous les intervenants, par souci d'efficacité et pour éviter la duplication des interventions. L'ASHP recommande justement de documenter au dossier du patient toute action pharmaceutique assurant une utilisation plus sûre et efficace des médicaments et pouvant affecter les résultats des patients. Ces directives décrivent les types d'informations utiles et comment les documenter [17].

Malgré la corrélation élevée entre la séquence proposée par les résidents et celle déterminée par notre équipe de recherche, il existait des différences pour certains éléments. Par exemple, les résidents vérifieront dès le début la présence des allergies (rang 2) avant même de situer le cas. Notre séquence favorise une mise en contexte plus globale de plusieurs éléments et la vérification des allergies survient plus tard (rang 8). Tel que mentionné en introduction, il n'existe pas de séquence optimale absolue. Généralement, la séquence est forcée par la configuration du logiciel de saisie et de validation des ordonnances. Si la séquence proposée n'est pas optimale, notamment parce qu'elle a été conçue sans la réflexion et la consultation des professionnels visés, elle peut induire des comportements non optimaux (c'est-à-dire des omissions, des pertes de temps, une incapacité de faire tous les liens requis entre les éléments d'analyse). Plusieurs études montrent que l'outil informatique peut aussi être source d'erreurs [18]. Charpiat et al. citent notamment les problèmes de paramétrage et l'ergonomie déficiente des logiciels comme étant à l'origine d'erreurs potentiellement sévères [19]. L'ASHP a ainsi émis en 2015 des recommandations sur la conception de logiciels d'aide à la décision clinique, en proposant des orientations stratégiques aux fournisseurs de base de données de médicaments et de dossier médical électronique [20].

En outre, il nous apparaît important que les pharmaciens et les résidents d'une équipe s'entendent sur une séquence optimale des éléments critiques de validation. Une telle entente peut contribuer à intégrer une bonne pratique de validation, uniformiser le chemin critique emprunté par chacun, optimiser la validation et réduire les risques [21]. Plusieurs équipes ont publié leurs méthodes pour former les pharmaciens à la validation d'ordonnances dans le but d'uniformiser les pratiques et d'assurer une continuité des soins. L'équipe de Bourne et al. a mis en place un staff d'évaluation des pratiques professionnelles de pharmacie clinique afin d'améliorer l'analyse d'ordonnance et l'impact clinique des interventions pharmaceutiques [22]. Desnoyer et al. ont créé un outil francophone international de détection des prescriptions inappropriées chez l'adulte hospitalisé en médecine interne [23].

Temps requis pour la validation des sélections d'ordonnances de médicaments

La variation des temps d'analyse de cas démontre une méthode différente de validation entre les résidents.

Certains résidents ont pu réaliser les deux cas dans le temps imparti, et ont trouvé le second cas plus simple.

Perceptions des résidents vis-à-vis de la validation pharmaceutique d'ordonnances

Une minorité de résidents considéraient avoir été formés adéquatement pour valider de façon optimale des ordonnances de médicaments au premier cycle ($n=11$; 27 %) et au deuxième cycle ($n=21$; 51 %), mais tous les étudiants ($n=41$; 100 %) considéraient essentielle la formation à la validation des ordonnances. Ces éléments confirment la nécessité de statuer davantage sur le chemin critique optimal de validation et d'introduire ces données dès la formation des étudiants en pharmacie. En dépit de l'introduction du doctorat professionnel en pharmacie au Québec depuis 2007, des améliorations devraient être apportées afin de tenir compte des données de cette étude [24]. En France, l'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omédit) en Pays de la Loire a notamment organisé des journées de formation territoriales à l'analyse pharmaceutique des prescriptions par échanges d'expériences. D'autre part, les formateurs ont noté des divergences au sein du territoire concernant la profondeur de l'analyse et l'organisation [25]. Au centre hospitalier régional universitaire de Besançon, après avoir montré une hétérogénéité des pratiques lors d'un audit, l'analyse d'ordonnance a été mise sous assurance qualité. Il y a désormais une formation initiale systématique, une formation continue avec des réunions bimensuelles d'analyse de prescriptions et une transmission des bilans aux services de soins. Grâce à toutes ces mesures, Boiteux-Jurain et al. ont noté une homogénéisation de l'analyse et des interventions pharmaceutiques [26].

Une large majorité d'étudiants ($n=38$; 92 %) a considéré que la validation des ordonnances à la distribution d'une pharmacie centrale faisait partie de la démarche de soins pharmaceutiques. D'après plusieurs articles, la validation d'ordonnances par un pharmacien permet notamment la détection d'erreurs médicamenteuses, la réduction du nombre et de l'usage inapproprié des médicaments ainsi que l'amélioration des traitements médicamenteux, des résultats, et du suivi clinique des patients [27–32]. En plus des obligations juridiques, des avantages cliniques et de prestation sécuritaire de soins apportés par la validation d'ordonnance et les interventions pharmaceutiques, la validation pharmaceutique permet d'optimiser l'utilisation des médicaments (i.e. optimisation des dépenses en médicaments), notamment en assurant le respect des règles de bon usage établies à l'échelle nationale ou locale [33,34].

Il est important de souligner que cette étude visait à évaluer la validation centralisée des ordonnances en tenant compte de la présence ou non de pharmaciens décentralisés. La même démarche s'applique aux pharmaciens décentralisés, mais le pharmacien joue un rôle beaucoup plus large lorsqu'il exerce sa profession dans les services. La validation centralisée garantit une validation de toutes les ordonnances en tout temps, sept jours sur sept tandis que la prestation de soins pharmaceutiques décentralisés n'est possible qu'à raison de 7–8 heures par jour en semaine. Ainsi, il est essentiel que le département pharmacie ait une

offre de validation pharmaceutique applicable à l'ensemble des soins.

Une majorité de résidents ($n=30$; 73 %) considérait que le pharmacien doit valider toutes les ordonnances de médicaments prescrits en établissement de santé. L'enquête nationale 2014 de l'ASHP sur la pratique pharmaceutique hospitalière, concernant la dispensation et l'administration de médicaments, montre que 79 % des hôpitaux américains ayant répondu ($n=425$) validaient et saisissaient les ordonnances à la demande, soit 24 heures sur 24. Fait alarmant, parmi ces établissements, 21 % assuraient une validation d'ordonnance en continu grâce à une société de télépharmacie. Concernant les autres hôpitaux, 40 % travaillaient sept jours sur sept, 15 % sont affiliés à un autre établissement ouvert en continu et 3 % font appel à un pharmacien de garde pour assurer ces services. En revanche, dans 21 % des hôpitaux, les pharmaciens ne validaient pas les ordonnances lorsque le département de pharmacie était fermé [35].

Une majorité de répondants ($n=30$; 73 %) considérait que la validation d'ordonnance ne devrait pas mener à réduire le nombre de pharmaciens en pratique clinique. Ceci confirme l'importance du modèle québécois où les pharmaciens contribuent aux services et aux soins pharmaceutiques de façon intégrée [36]. D'après le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2013/2014, la répartition des pharmaciens du Canada en fonction du modèle de pratique est la suivante ($n=147$) : 18 % dans un modèle centré sur la distribution de médicament ; 6 % dans un modèle séparant la pratique clinique de la distribution ; 56 % dans un modèle intégré de distribution et de pratique clinique ; 19 % dans un modèle centré sur la pratique clinique [37]. Une majorité de répondants ($n=28$; 68 %) a considéré que le personnel technique ne devrait pas être autorisé à valider certaines ordonnances sans validation pharmaceutique. Ceci n'est pas étonnant compte tenu de l'esprit de la Loi sur la pharmacie, de la formation des pharmaciens et de leur rôle traditionnel [38]. D'après l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière menée en 2013–2014 auprès des chefs de département de pharmacie canadiens, 14 % des sondés canadiens ($n=170$) autorisaient dans certains cas, le personnel technique à valider la saisie d'ordonnances d'un autre technicien, contre 5 % des sondés québécois ($n=45$) [3].

Toutefois, une majorité de répondants ($n=30$; 73 %) a considéré non réaliste de vérifier les 22 éléments critiques en tout temps et inadéquat de valider 30 ordonnances par heure selon cette démarche ($n=28$; 68 %). Il n'existe pas de seuil maximal absolu d'ordonnances à valider, sachant que de nombreux facteurs peuvent influencer ce taux. Au Québec, l'OPQ suggérait dans les années quatre-vingt-dix, un seuil maximal de 30 ordonnances/heure en officine [39]. Il n'existe pas de données équivalentes applicables à la pratique hospitalière. De plus, une majorité de répondants ($n=35$; 85 %) ne considérait pas souhaitable d'afficher des statistiques de performance/vitesse de validation pharmaceutique afin d'optimiser le processus. Une étude récente a montré que le nombre d'erreurs médicamenteuses augmentait de façon significative avec le nombre d'ordonnances vérifiées par pharmacien par quart de travail. D'après celle-ci, il ne faudrait pas dépasser 25 ordonnances par heure par pharmacien pour ne pas dépasser 5 % d'erreurs

médicamenteuses non détectées [40]. Toutes ces données illustrent l'absence de consensus sur la productivité attendue et sur la nécessité de poursuivre cette réflexion.

Cette étude montre l'intérêt de former le personnel pharmaceutique à la validation d'ordonnance afin d'uniformiser les pratiques. À l'échelle d'un établissement, il devrait notamment y avoir une politique et procédure interne sur la validation d'ordonnance, des outils de formation et d'évaluation. À l'échelle nationale, des standards de pratique devraient décrire les éléments nécessaires à la validation optimale des ordonnances, ainsi que l'ordre dans lequel ces éléments devraient être vérifiés. Au Québec, l'OPQ travaille actuellement sur une grille d'aide à la validation des ordonnances en établissement de santé. Les résultats de notre étude ont été partagés avec l'OPQ. Ils pourront servir à l'amélioration de leur outil qui sera disponible dans la nouvelle version des standards de pratique québécois à l'automne prochain.

Limites de l'étude

Notre simulation ne visait pas à évaluer la qualité de la validation effectuée. Cette dimension est toutefois essentielle à la réflexion et d'autres travaux devraient inclure cette dimension dans la collecte de données et l'analyse.

Il n'existe pas de sélection et de séquence absolue des éléments critiques de validation d'ordonnances de médicaments. D'autres travaux pourraient être effectués afin de confirmer la pertinence des 22 éléments proposés dans cette étude. La simulation proposée ne précisait pas le contexte de validation (par exemple, type et taille de l'hôpital) et ne présentait pas un contexte de simulation complet (c'est-à-dire validation en ayant recours à un logiciel de saisie plutôt qu'un document imprimé). Toutefois, le recours à un logiciel de saisie impose davantage un chemin critique et peut limiter la réflexion et la hiérarchisation des éléments de validation. En ce qui concerne la validation des ordonnances, aucune limite de temps n'a été fixée. Une simulation en ajoutant un critère de rapidité aurait pu donner des résultats différents.

Conclusion

Cette étude présente une simulation qui met en évidence la diversité des chemins de réflexion empruntés par des résidents en pharmacie afin de valider des ordonnances. Les résidents considèrent la formation reçue sur la validation d'ordonnance durant leur cursus comme étant insuffisante. Il apparaît essentiel de se doter de standards de validation des ordonnances, tant à l'échelle d'un département de pharmacie qu'à l'échelle nationale. Les résultats de cette étude devraient mobiliser les pharmaciens et contribuer à l'émergence de tels standards.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Fig. S1, S2) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.06.004>.

Références

- [1] Ordre des pharmaciens du Québec. Les pharmaciens en établissement de santé : une expertise de pointe; 2015 <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/le-pharmacien/pharmacien-en-etablissements-de-sante>.
- [2] Bussières JF, Lebel D, Voytenko S, Vaquer G. Développement d'un concept et d'un processus de gestion de l'identité numérique d'un produit en établissement de santé. *Can J Hosp Pharm* 2009;62(5):406–14.
- [3] Bussières JF, Tanguay C, Bonnici A. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé 2013–2014. *Pharmactuel* 2015;48(Suppl 2):1–43.
- [4] American College of Clinical Pharmacy. Clinical pharmacy defined; 2015 <http://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx>.
- [5] Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Position de l'APES sur l'impact de la spécialisation en pharmacothérapie avancée sur l'organisation du travail; 2014 <http://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/enonces-de-positions/9335.pdf>.
- [6] American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care; 1996 <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/OrgGdlStdMethod.aspx>.
- [7] The National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes; 2015 <http://www.nice.org.uk/guidance/ng5>.
- [8] Société française de pharmacie clinique. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique – analyse d'ordonnance; 2012 <http://www.sfpcc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpcc-public/432-sfpccrecommandationbpharmaciecliniqueanalyseordonnancesept12/0.html>.
- [9] Algorithme de validation de l'ordonnance. Calop J, Limat S, Fernandez B, Aulagner G, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, Pharmacie clinique et thérapeutique, editors. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4  ed. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 23–32.
- [10] Ordre des pharmaciens du Québec. Standard de pratique; 2010 http://www.opq.org/cms/Media/290_38_fr-CA_0_2982_standard_pratique_opq_web.pdf.
- [11] Baker SL. Critical path method (CPM); 2004 <http://www.hspm.sph.sc.edu/COURSES/J716/CPM/CPM.html>.
- [12] Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995;123:941–8.
- [13] Every NR, Hochman J, Becker R, Kopecky S, Cannon CP. Critical pathways: a review. *Circulation* 2000;101:461–5.
- [14] Coffey RJ, Richards JS, Remmert CS, LeRoy SS, Schoville RR, et al. An introduction to critical paths. *Qual Manag Health Care* 2005;14(1):45–54.
- [15] Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C.  valuation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. *Pharm Hosp Clin* 2011;46:146–55.
- [16] Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labar re J, Foroni L, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *J Eval Clin Pract* 2012;18(4):911–8.
- [17] American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records; 2003 <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/OrgGdlDocPMR.aspx>.
- [18] Abdel-Qader DH, Harper L, Cantrill JA, Tully MP. Pharmacists' interventions in prescribing errors at hospital discharge: an observational study in the context of an electronic prescribing system in a UK teaching hospital. *Drug Saf* 2010;33(11):1027–44.
- [19] Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Rose FX, Juste M, et al. Opportunit s d'erreurs médicamenteuses et interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prescription informatisée : revue des données publiées par les pharmaciens hospitaliers français. *Ann Pharm Fr* 2012;70:62–74.
- [20] American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the design of database-driven clinical decision support: strategic directions for drug database and electronic health records vendors; 2015 <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/Guidelines-Database-Driven-Clinical-Decision-Support.aspx>.
- [21] Serrano Fabi  A, Caverro Rodrigo E, Albert Mari A, Almenar Cubells D, Jiménez Torres NV. Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11:45–50.
- [22] Bourne C, P richou J, Brutel A, Laleuf A, Bergheau F. Comment améliorer nos pratiques de validation d'ordonnance ? Le staff EPP pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin* 2014;49:293–9.
- [23] Desnoyer A, Guignard B, Blanc A, Martinez-Pourcher V, Besson M, et al. Développement d'un outil francophone de détection des prescriptions inappropriées chez l'adulte hospitalisé en médecine interne; 2015.
- [24] Pharand C, Mallet L, Sheehan NL, Binette M-C, Crevier F. Implantation du programme de doctorat professionnel de premier cycle en pharmacie de l'université de Montréal. *Pharmactuel* 2009;42:6–10.
- [25] Feldman D, Moal F, Rondeau F, Vidal F, Lepelletier A, et al. Analyse pharmaceutique des prescriptions : une formation régionale par échanges d'expériences. *Pharm Hosp Clin* 2013;48:167–74.
- [26] Boiteux-Jurain M, Chabanon P, Bichard D, Berthou J, Medjoub M, et al. Mise sous assurance qualité de l'analyse pharmaceutique :  valuation des pratiques; 2015.
- [27] Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernandez MA, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Duran-García E, et al. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1339–45.
- [28] Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, et al. Probl mes médicamenteux les plus fréquemment d tect s par l'analyse pharmacoth rapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. *Rev Med Intern* 2010;31:804–11.
- [29] Lenander C, Elfsson B, Danielsson B, Midl v P, Hasselstr m J. Effects of a pharmacist-led structured medication review in primary care on drug-related problems and hospital admission rates: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2014;32:180–6.
- [30] Gustafsson M, Sandman PO, Karlsson S, Isaksson U, Schneede J, et al. Reduction in the use of potentially inappropriate drugs among old people living in geriatric care units between 2007 and 2013. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(4):507–15.
- [31] Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, et al. Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:1047–51.
- [32] Al-Khani S, Moharram A, Aljadhey H. Factors contributing to the identification and prevention of incorrect drug prescribing errors in outpatient setting. *Saudi Pharm J* 2014;22:429–32.

- [33] Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charrpiat B. Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières – intervention et analyse sur cinq ans. *Presse Med* 2005;34: 990–6.
- [34] Touchette DR, Doloresco F, Suda KJ, Perez A, Turner S, et al. Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006–2010. *Pharmacotherapy* 2014;34(8): 771–93.
- [35] Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration – 2014. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1119–37.
- [36] Ordre des pharmaciens du Québec. Guide de pratique – rôle 1 : fournir des soins pharmaceutiques; 2016 <http://www.guide.opq.org/documents/ROLE1.pdf>.
- [37] Hall K, Wilgosh C, Musing E, Bonnici A, Bussi eres JF, et al. Rapport sur les pharmacies hospitali eres canadiennes 2013–2014; 2015 http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2015_report/FullF.pdf.
- [38] Publications Qu ebec. Loi sur la pharmacie. Site mis à jour au 1^{er} décembre; 2015 http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_10/P10.htm.
- [39] Ordre des pharmaciens du Qu ebec. L’aménagement de nos pharmacies. Bulletin d’informations professionnelles; 1991. p. 30.
- [40] Gorbach C, Blanton L, Lukawski BA, Varkey AC, Paige Pitman E, et al. Frequency of and risk factors for medication errors by pharmacists during order verification in a tertiary care medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1471–4.

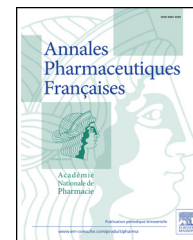


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

La pharmacie clinique en milieu hospitalier : une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs



Clinical pharmacy: Evaluation of physician's satisfactions and expectations in a French regional hospital

P. Jennings^{a,d}, A. Lotito^{b,d,*}, H. Baysson^{c,d},
E. Pineau-Blondel^{b,d}, J. Berlioz^{b,d}

^a Service d'information et d'évaluation médicale, 74370 Metz-Tessy, France

^b Pharmacie à usage intérieur, France

^c Délégation à la recherche clinique et à l'innovation, 74370 Metz-Tessy, France

^d Centre hospitalier Annecy-Genevois, 21, impasse des Ilettes, 74370 Metz-Tessy, France

Reçu le 1^{er} mars 2016 ; accepté le 10 août 2016

Disponible sur Internet le 18 octobre 2016

MOTS CLÉS

Pharmacie clinique ;
Satisfaction ;
Prescripteurs

Résumé

Objectifs. — L'objectif de cette étude était d'évaluer la satisfaction des prescripteurs par rapport à l'activité de pharmacie clinique déployée dans un centre hospitalier régional français.

Méthodes. — Une interview en face à face a été réalisée par un interne de santé publique auprès des prescripteurs de 14 services de médecine et de chirurgie. Un questionnaire, spécifiquement conçu pour l'étude et composé de 18 questions fermées, de 3 questions ouvertes et de 6 questions portant sur l'analyse pluridisciplinaire des ordonnances du sujet âgé a été utilisé.

Résultats. — Soixante dix-neuf pour cent des prescripteurs sollicités ont accepté de répondre au questionnaire (62/78) dont 37 % d'internes (23/62), 19 % d'assistants (12/62) et 44 % de praticiens hospitaliers (27/62). La satisfaction générale vis-à-vis de la pharmacie clinique est bonne. Au niveau clinique, 87 % des prescripteurs se disent satisfaits de l'apport de compétences de la part du pharmacien et 91 % par la pertinence des informations transmises. Quatre-vingt quinze pour cent des prescripteurs sont également satisfaits de l'aspect logistique et relationnel

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alotito@ch-annecygenevois.fr (A. Lotito).

(réactivité, disponibilité, communication). L'analyse des questions ouvertes met en évidence une demande de renforcement de la présence pharmaceutique en unités de soins de la part des prescripteurs.

Conclusions. — Cette enquête montre une satisfaction importante de la part des prescripteurs vis-à-vis de l'activité de pharmacie clinique déployée et constitue un encouragement fort pour la poursuite du déploiement de cette activité. Elle dégage également des axes d'amélioration comme le renforcement de la présence pharmaceutique en unités de soins. Dans l'optique d'une démarche d'évaluation continue, cette enquête devra être répétée dans le futur.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Clinical pharmacy;
Satisfaction;
Physicians

Summary

Introduction. — The purpose of the study was to evaluate physician's satisfaction with the clinical pharmacy activities in a French regional hospital.

Methods. — Data were collected by face-to-face interviews carried out by a public health intern with physicians from 14 different departments of medicine and surgery. A specifically designed questionnaire was used for this study. This contained 18 closed-ended questions, 3 open-ended questions and 6 questions relating to the multidisciplinary analysis of prescriptions of elderly patients.

Results. — The questionnaire was proposed to 78 physicians, of which 62 replied (participation rate of 79%). Thirty-seven percent were interns (23/62), 19% were assistants (12/62) and 44% were senior physicians (27/62). Clinical pharmacy satisfaction levels were generally very high. In regard to clinical skills, 87% of the physicians were satisfied with pharmacists' competencies and 91% by the pertinence of transmitted information. Ninety-five percent of the physicians were also satisfied by the logistical aspect and the relationship with pharmacists (reactivity, availability and communication). Analysis of the open-ended questions showed that physicians were in favour of the increased presence of clinical pharmacists on the wards.

Conclusions. — This study shows a high level of physician satisfaction in relation to the clinical pharmacy activities in our hospital, and should be viewed as a strong endorsement of the work of the clinical pharmacy. This study highlights some areas of improvement such as increase presence of the clinical pharmacists on the wards. In order to assess periodically our activity, this study must be repeated in the future.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction : contexte et objectifs

L'activité de pharmacie clinique, définie comme étant « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » [1], déployée en unité de soins a montré son intérêt sur la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients ainsi que sur la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse [2]. Cette activité, centrée sur le patient, a connu de nombreuses évolutions ces dix dernières années en France [3]. Incluant notamment la conciliation médicamenteuse, promue par la Haute Autorité de santé (HAS) [4], l'analyse pharmaceutique des ordonnances, la réalisation et le suivi d'interventions pharmaceutiques standardisées [5,6], l'activité de pharmacie clinique s'intègre de plus en plus dans le cadre d'une stratégie plus globale,

pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle avec notamment la participation du pharmacien clinicien aux visites et staffs médicaux, aux réunions de concertation pluridisciplinaire ou encore aux activités des équipes d'éducation thérapeutique du patient [7]. Néanmoins, si la pharmacie clinique possède un intérêt important dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient, il existe une disparité dans son développement et dans son implantation selon les hôpitaux français [8]. La problématique du déploiement de la pharmacie clinique est de réussir à dégager du temps pharmaceutique pour cette activité, ceci au détriment d'autres domaines de la pharmacie hospitalière [9]. Une autre difficulté consiste en la mise en place d'une collaboration étroite entre les pharmaciens cliniciens et le personnel médical et paramédical qui est essentielle au bon déploiement/déroulement et à l'acceptation de la pharmacie clinique [10]. Une revue de la littérature récente conduite par Bardet et al. a conclu à l'existence de déterminants organisationnels importants tels que la bonne

définition des rôles entre les professionnels, la volonté d'échanger et une communication bidirectionnelle entre médecins et pharmaciens [11].

Objectif de l'étude : au centre hospitalier Annecy-Genevois (Change), la pharmacie clinique s'est progressivement développée dans les différents services depuis 2012 et continue à prendre progressivement en charge de nouvelles unités de soins. Il s'agit de déplacer progressivement le temps de présence des pharmaciens cliniciens de la pharmacie à usage intérieur vers les unités de soins, de continuer à développer l'analyse pharmaceutique des prescriptions ainsi que le travail collaboratif initié entre les pharmaciens et les unités de soins, et d'intégrer à terme l'activité de conciliation des traitements médicamenteux. Néanmoins, il semble important de prendre en compte l'avis des prescripteurs dans le cadre de ce développement. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la satisfaction et les attentes des prescripteurs vis-à-vis de la pharmacie clinique.

Méthodes

Modèle local de pharmacie clinique

Au sein du Change, le circuit du médicament est entièrement informatisé à l'aide du logiciel d'aide à la prescription Pharma® (Computer Engineering®), logiciel certifié par la HAS. Le modèle local de pharmacie clinique est actuellement basé sur de la dispensation journalière individuelle nominative (DJIN) des traitements médicamenteux. Un robot de dispensation prépare des doses unitaires en lien avec la prescription informatisée. Une des originalités de ce modèle est la présence d'un préparateur en pharmacie hospitalière se déplaçant systématiquement dans le service de manière journalière pour effectuer la DJIN. Il prépare les traitements des patients directement dans l'unité de soins, à partir des doses unitaires délivrées par le robot et fait un retour au pharmacien clinicien sur les éventuelles problématiques rencontrées au moment de la dispensation. Le pharmacien clinicien, présent quotidiennement à temps partiel dans l'unité de soins, effectue une analyse pharmaceutique des prescriptions médicales, de manière journalière et systématique, en tenant compte des retours effectués par le préparateur en pharmacie hospitalière (Fig. 1). Afin de formaliser la collaboration avec les unités de soins, des « contrats » sont passés entre la pharmacie et les unités de soins, définissant de manière précise la liste des activités réalisés par le pharmacien clinicien.

Lors de la réalisation de notre étude, l'activité de pharmacie clinique intégrant un binôme pharmacien clinicien – préparateur en pharmacie hospitalière était déployée dans 13 unités de soins de médecine et de chirurgie. Un pharmacien hospitalier à temps partiel coordonnait cette activité. Deux pharmaciens praticiens hospitaliers ainsi que deux pharmaciens assistants spécialistes à temps partiels intervenaient dans les unités de soins. Seuls deux pharmaciens assistants spécialistes étaient à temps pleins sur la pharmacie clinique.

Recueil des données par questionnaire

Les services pour lesquels le binôme prescripteurs hospitaliers – pharmacien clinicien a été mis en place, ont

été inclus dans l'enquête. La base de données du service d'information et d'évaluation médicale (SIEM) a permis d'identifier les prescripteurs issus de ces services, quels que soient leur statut (interne, assistant, praticien hospitalier) et leur ancienneté dans l'établissement.

Un questionnaire de satisfaction a été élaboré spécifiquement pour cette enquête par un interne de santé publique, puis a été validé par le département pharmaceutique de l'établissement. L'enquête a été réalisée en face à face par le même interne de santé publique auprès des prescripteurs pendant une période de 2 mois consécutifs (février–mars 2015).

Le questionnaire comportait 18 questions fermées, construites selon une échelle de Likert à 4 niveaux [12], 3 questions ouvertes permettant de recueillir des *verbatim* (ensemble des mots et phrases employés par une population lors d'une enquête) ainsi que des questions ciblant spécifiquement l'activité de relecture des prescriptions du sujet âgé. Les questions fermées permettent de quantifier le niveau de satisfaction (« pas du tout d'accord » à « tout à fait d'accord »). Les questions ouvertes permettent au médecin interviewé de s'exprimer plus librement et de proposer des pistes concrètes d'axe d'amélioration.

Au total, trois thèmes principaux ont été abordés : la satisfaction du prescripteur vis-à-vis des compétences attendues des pharmaciens, sa satisfaction vis-à-vis de la pertinence des informations délivrées par les pharmaciens, sa satisfaction vis-à-vis du relationnel et de la communication avec les pharmaciens (disponibilité, réactivité). Les compétences suivantes du pharmacien ont été évaluées : apport de connaissances sur les médicaments, information sur la disponibilité et le statut réglementaires des médicaments, pertinence pharmacoéconomique des thérapeutiques, optimisation des prescriptions, information du patient, évaluation de l'observance et réalisation de l'historique médicamenteux. La pertinence des informations transmises par les pharmaciens lors de l'analyse des prescriptions a également été évaluée que ce soit pour un signalement des interactions médicamenteuses, une détection de redondances pharmacologiques, une adaptation posologique et/ou des modalités d'administration, une proposition de suivi thérapeutique et clinique ou lors d'une proposition d'équivalence thérapeutique.

Le logiciel Stata® (StataCorp®) a été utilisé pour effectuer les analyses statistiques. Une analyse descriptive des caractéristiques démographiques des prescripteurs a été effectuée. Les *verbatim* des questions ouvertes ont été analysés et répartis en grandes thématiques.

Résultats

Au total, 78 prescripteurs ont été identifiés par l'intermédiaire du service d'information et d'évaluation médicale (SIEM). Le questionnaire a été administré en face à face à 62 prescripteurs, ce qui représente un taux de réponses de 79 %. Les 16 non-répondants ont été recontactés à trois reprises mais sans succès.

Sur les 62 prescripteurs interrogés en face à face, 37 % avaient le statut d'interne, 44 % celui de praticien hospitalier (PH) et 19 % celui d'assistant. Les hommes représentaient 42 % de la population interrogée. La répartition

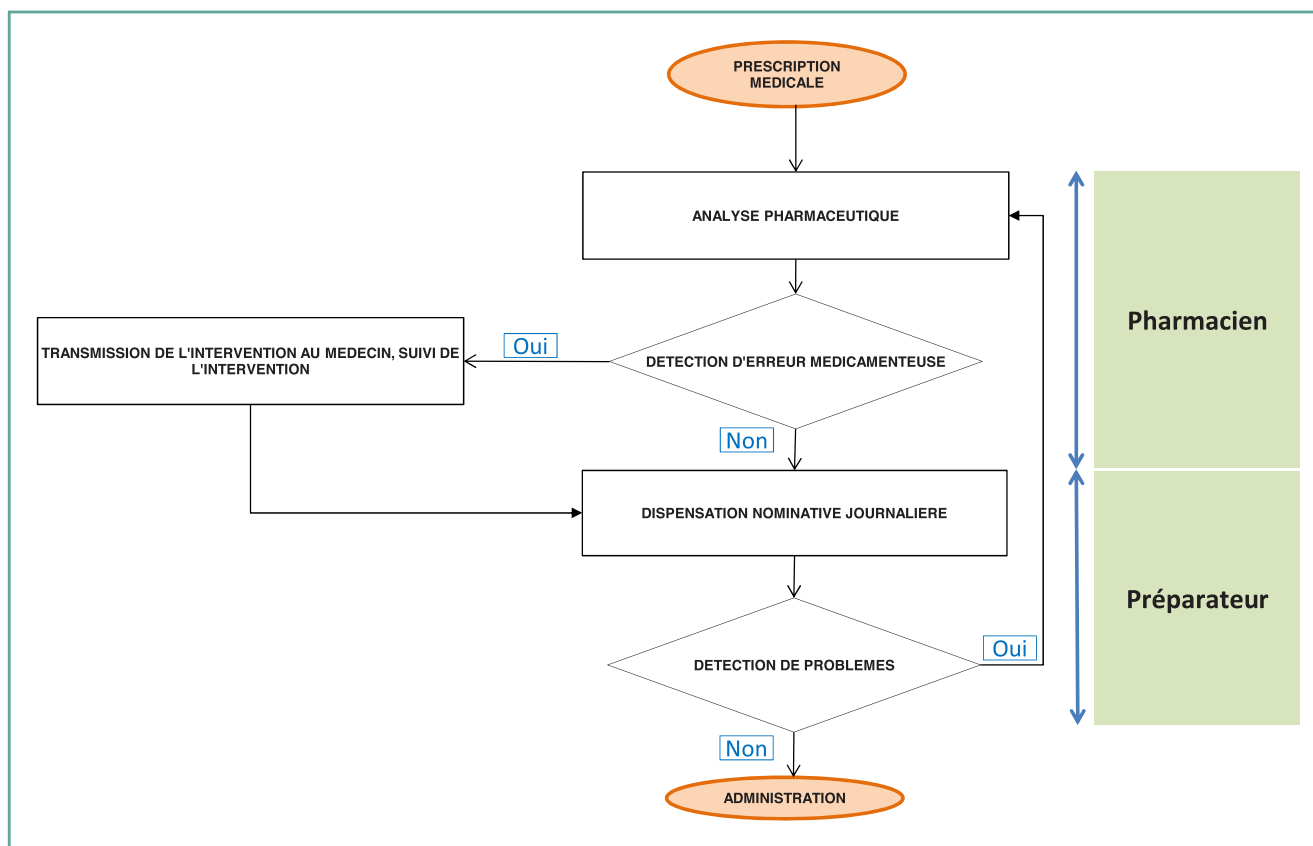


Figure 1. Organisation du binôme pharmacien clinicien-préparateur en pharmacie hospitalière au sein du Change.
Relation between clinical pharmacist and pharmacy technician in Annecy-Genevois hospital.

des personnes interrogées selon leur service de rattachement est présentée dans le [Tableau 1](#). Elle couvre l'ensemble des 14 services du Change dans lesquels la pharmacie clinique a été mise en place.

Le [Tableau 1](#) présente les caractéristiques sociodémographiques des répondants et des non-répondants. La répartition des répondants selon leur statut (interne, assistant, praticien hospitalier) est statistiquement différente entre les deux groupes avec une représentation plus importante des internes parmi les répondants. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, les prescripteurs issus des services de médecine ont répondu en proportion plus importante que les prescripteurs issus des services de chirurgie avec respectivement des taux de réponse de 82 % et de 67 %. La répartition des répondants selon l'âge et le sexe n'était pas statistiquement différente de celle des non-répondants.

Compétences du pharmacien clinicien susceptibles d'aider le médecin prescripteur dans sa pratique quotidienne

Quatre-vingt sept pour cent des prescripteurs se disent satisfaits à très satisfaits. Un fort taux de satisfaction est notamment observé pour l'apport de connaissances sur les médicaments (97 % satisfaits à très satisfaits), l'information

sur la disponibilité et statut des médicaments (100 % satisfaits à très satisfaits), l'optimisation des procédures (100 % satisfaits à très satisfaits) et l'analyse de la pertinence pharmacoéconomique des thérapeutiques (90 % satisfaits à très satisfaits). Les prescripteurs conservent néanmoins une réserve quant à l'intervention du pharmacien clinicien dans le cadre de l'information du patient et de l'évaluation de l'observance (31 % de non-satisfaits) et dans le cadre de la réalisation de l'historique médicamenteux (31 % de non-satisfaits) ([Fig. 2](#)).

Pertinence des informations transmises par le pharmacien clinicien

Quatre-vingt onze pour cent des prescripteurs se disent satisfait à très satisfaits. Un fort taux de satisfaction est notamment observé pour le signalement des interactions médicamenteuses (97 % satisfaits à très satisfaits), la détection des redondances pharmacologiques (100 % satisfaits à très satisfaits), l'adaptation posologique et des modalités d'administration (respectivement 92 % et 95 % satisfaits à très satisfaits) et la proposition d'équivalence thérapeutique (95 % de satisfaits à très satisfaits). Les prescripteurs sont plus réservés quant à la pertinence des informations transmises dans le cadre du suivi thérapeutique et clinique ([Fig. 2](#)).

Tableau 1 Caractéristiques des répondants versus non-répondants.
Population characteristics of respondents and non-respondents.

	Oui	Non	Total	Répondants (n = 62) (%)	Population (n = 78) (%)	Fisher Exact
Service de médecines						
Cardiologie	11	1	12	92	15	
Court séjour gériatrique	5	1	6	83	8	
Hospitalisation à domicile	2	0	2	100	3	
Hématologie	5	2	7	71	9	
Hépatogastro-entérologie	6	2	8	75	10	
Néphrologie	6	0	6	100	3	
Neurologie	9	2	11	82	14	
Pneumologie	4	2	6	67	8	
Soins de suite et de réadaptation gériatrique	4	0	4	100	5	
Psychiatrie	0	1	1	0	1	
Services de chirurgie						
Chirurgie thoracique	3	0	3	100	4	
Chirurgie urologique	3	3	6	50	8	
Chirurgie orthopédique	4	2	6	67	8	
Statut						
Interne	23	1	24	96	31	0,031
Assistant	12	3	15	80	19	
PH	27	12	39	69	50	
Services d'appartenance						
Médecine	52	11	63	83	81	0,283
Chirurgie	10	5	15	67	19	
Sexe						
Homme	25	8	33	76	42	0,485
Femme	37	8	45	82	58	

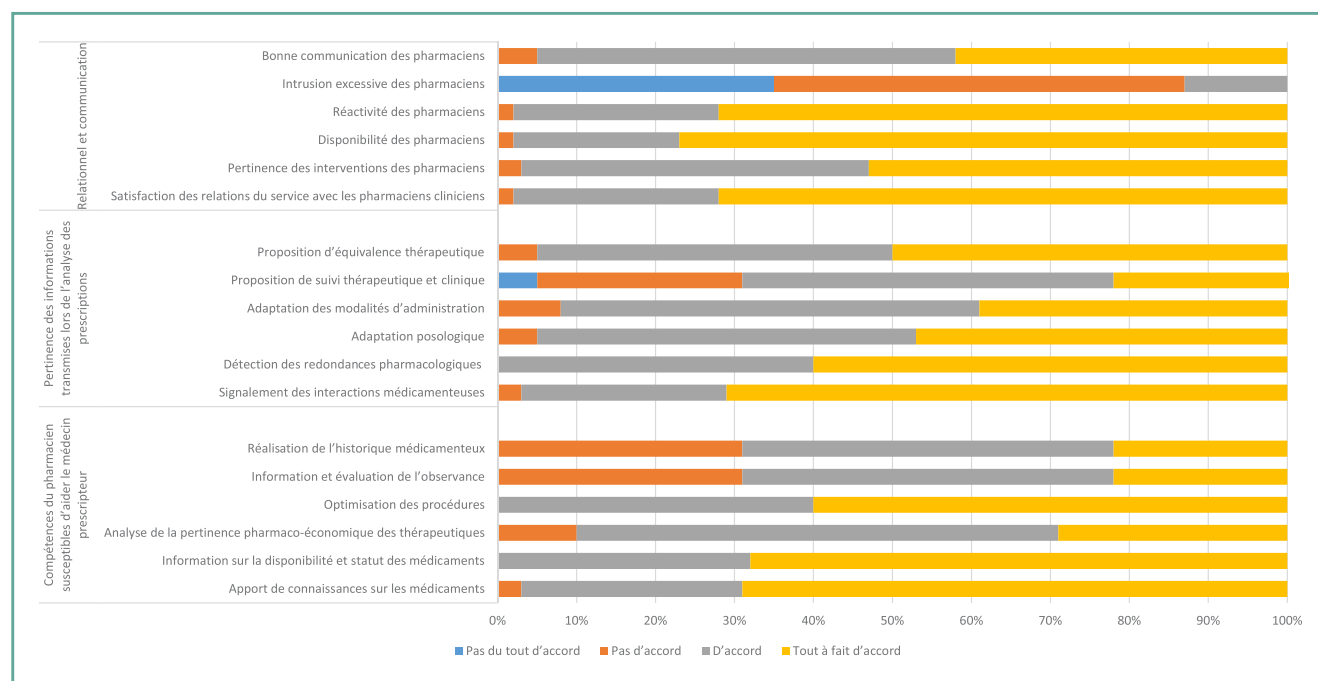


Figure 2. Résultats globaux de l'enquête de satisfaction concernant : compétences du pharmacien susceptibles d'aider le médecin prescripteur ; pertinence des informations transmises ; relationnel et communication.
Overall results of the satisfaction survey regarding: pharmacist skills that may assist physicians; relevance of transmitted information; relational and communication.

Aspects relationnels et de communication des pharmaciens cliniciens

Enfin, 95 % des prescripteurs sont également satisfaits de l'aspect logistique et relationnel (réactivité, disponibilité, communication). Un fort taux de satisfaction est observé en ce qui concerne les relations du service avec les pharmaciens cliniciens. Leur disponibilité et leur réactivité est très appréciée par les prescripteurs. Une bonne (voire très bonne communication) a été établie et les prescripteurs ne ressentent pas d'intrusion excessive de la part des pharmaciens cliniciens dans leur service (Fig. 2).

Analyse des questions ouvertes

S'agissant des réponses aux questions ouvertes (Tableau 2), seulement 42 prescripteurs sur les 62 prescripteurs interrogés, soit 68 %, ont répondu. L'analyse des *verbatim*s montre une disparité sur la présence du pharmacien en unités de soins, ou sur les pistes d'amélioration. Ainsi, si 15 prescripteurs interrogés sont très satisfaits de la pharmacie clinique et de la communication avec les unités de soins (« rien à améliorer », « tout est déjà très bien, pas de suggestions pour améliorer »), 14 autres souhaiteraient plus de présence du pharmacien clinicien dans leur service (« Plus de visite avec nous », « plus de présence physique du pharmacien dans le service », « Les échanges fonctionnent bien, réussir à faire encore plus de visites avec nous, c'est super ! ») ou auprès du patient (« plus de présence du pharmacien au lit du malade »). D'autres pistes ont également été évoquées, telles que l'amélioration du lien avec le personnel paramédical (« Participation des infirmières [...], infirmières formées à la thérapeutique ») ou la participation plus fréquentes aux staffs médicaux. Une attente des prescripteurs concernant également la lisibilité du logiciel d'aide à la prescription. Enfin, quelques prescripteurs n'ont pas de retours particuliers à signaler ou de pistes d'amélioration à proposer.

Les résultats finaux ont été présentés lors d'une commission médicale d'établissement (CME) et lors d'une commission du médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS).

Tableau 2 Principales réponses à la question ouverte « Selon vous comment pourrait-on améliorer/faciliter les échanges entre l'unité de soins et la pharmacie ? ».

Principal responses to the open question "According to you, how could we improve/facilitate exchanges between the clinical department and the pharmacy".

« Selon vous, comment pourrait-on améliorer/faciliter les échanges entre l'unité de soins et la pharmacie ? »

Plus de présence dans le service	31 %
Tout va bien en ce moment	36 %
Staff/Rencontre régulier	7 %
Problème logiciel	6 %
Autres	14 %
Je ne sais pas	6 %

Discussion

Les enquêtes de satisfaction sont un moyen efficace d'évaluer les activités de pharmacie clinique déployées au sein d'un établissement de santé. En effet, l'acceptation des activités de pharmacie clinique par les prescripteurs est un critère important car il met en évidence, d'une part, la pertinence clinique des activités pharmaceutiques déployées (analyse pharmaceutique, conciliation médicamenteuse...), et d'autre part, l'évolution de la relation pharmacien-prescripteur [13]. Les résultats encourageants de cette enquête montrent que les prescripteurs interrogés sont très satisfaits du modèle de pharmacie clinique déployé actuellement sur l'établissement, que ce soit au niveau clinique (apport de compétences du pharmacien, pertinence des informations transmises) ou au niveau logistique et relationnel (réactivité, disponibilité, communication). Dans notre enquête, plus de 95 % des prescripteurs estime que les connaissances sur les médicaments des pharmaciens sont susceptibles de les aider dans leur pratique quotidienne, notamment concernant les interactions médicamenteuses, les redondances pharmacologiques, l'adaptation posologique et des modalités d'administration et la proposition d'équivalence thérapeutique. Ces résultats sont retrouvés dans d'autres enquêtes menées en France [9,10,14,15] et à l'étranger [16–20]. Dans l'étude de Huet et al. menée dans deux unités de médecine interne de l'hôpital Édouard-Herriot à Lyon, l'ensemble des prescripteurs interrogés a cité les connaissances du pharmacien sur les médicaments comme utiles dans leur pratique quotidienne et 71 % estimaient que les renseignements réglementaires et logistiques sur la disponibilité des médicaments leur étaient utiles [9]. Dans l'étude de Bourget et al., les pharmaciens étaient volontiers cités pour gérer la disponibilité des médicaments et les interactions médicamenteuses [10]. Plus récemment, une étude menée au CHU de Strasbourg a également montré un fort taux d'acceptation en cancérologie [14].

Dans notre enquête, les réponses sont plus partagées en ce qui concerne le rôle du pharmacien clinicien dans le cadre des activités d'éducation ou de suivi thérapeutique (observance du traitement) et d'information des patients. Ceci s'explique par l'état de déploiement actuel de notre modèle de pharmacie clinique. En effet, les activités d'éducation thérapeutique, d'évaluation de l'observance médicamenteuse ou de conciliation médicamenteuse sont peu réalisées actuellement, et uniquement sur demande de la part des unités de soins. Ce faible déploiement ne permet ainsi pas de mettre en évidence le bénéfice potentiel de ces activités. Cela doit constituer un axe de travail important, permettant à terme de renforcer la présence pharmaceutique en unités de soins. Une étude de Mysak et al., menée à l'hôpital universitaire d'Alberta au Canada, a ainsi mis en évidence une satisfaction supérieure des prescripteurs appartenant à des unités de soins où la présence pharmaceutique avait été renforcée [21]. L'étude de Huet et al. avait également montré que les prescripteurs ne sont pas encore à l'aise avec l'intervention des pharmaciens auprès des patients pour mener à bien l'éducation thérapeutique ou pour participer à l'information des patients, que ce soit pendant leur hospitalisation ou à la sortie [9]. Il a été cependant montré que les internes en médecine et les prescripteurs diplômés

depuis moins de 10 ans seraient prêts à déléguer de plus nombreuses activités cliniques au pharmacien par rapport aux prescripteurs plus âgés [10].

Dans notre enquête, quelques médecins prescripteurs ont cependant évoqué la participation du pharmacien aux visites médicales comme voie d'amélioration. L'étude de Tessier et al. avait montré une plus forte acceptabilité des interventions du pharmacien clinicien en cas de transmission au cours de la visite de service des prescripteurs par rapport à une transmission en dehors de la visite [15]. Dans l'étude de Huet et al., les résultats montraient au contraire une réserve des prescripteurs en ce qui concerne la participation à la visite médicale. Ils estimaient que cette activité demanderait un investissement de temps pharmaceutique trop important par rapport aux bénéfices attendus [9].

Dans l'étude de Grain et al., il a également été montré que l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs était meilleure dans le cas d'une présence de la pharmacie clinique en unité de soins de manière suivie et quotidienne, en comparaison à une présence hebdomadaire [22]. Ce renforcement de la présence pharmaceutique en unités de soins constitue un axe important d'amélioration de nos pratiques. En effet, de janvier à juin 2015, seules 60 % des optimisations pharmaceutiques proposées dans notre établissement ont été acceptées par les prescripteurs. Ces chiffres, inférieurs aux données de la littérature et liés en partie à un défaut de cotation des interventions, sont un indicateur de ce qu'il reste à mettre en place dans notre établissement pour optimiser l'activité, notamment en termes de renforcement du temps de présence du pharmacien clinicien en unité de soins [6].

Une des principales forces de notre étude est son taux de réponse élevé. Le fait que l'enquête de satisfaction ait été réalisée par un interne de santé publique, donc « extérieur » au service de pharmacie clinique a sans doute amélioré la participation des prescripteurs. En outre, le questionnaire a été rempli par l'interne lors d'un entretien réalisé en face à face ce qui donne un meilleur taux de réponse par rapport à la passation d'un questionnaire par email ou par courrier postal [23]. Le taux de réponse à l'enquête menée par Bourget et al. était de 18 % avec une diffusion du questionnaire par courrier auprès des internes en médecine et par mail auprès des médecins séniors [10]. Ce taux de réponse était comparable à celui obtenu par Smith et al. (19,3 %) avec un mode de diffusion du questionnaire par mail [16]. Dans l'étude de Huet et al., le taux de réponse n'est pas précisé mais seulement 7 prescripteurs avaient été interrogés [9].

La population de notre étude est relativement importante, avec 13 services inclus et une diversité dans les statuts des prescripteurs interrogés (internes, assistants et praticiens hospitaliers). Les répondants diffèrent néanmoins de la population cible par une plus forte représentation des services de médecine par rapport aux services de chirurgie. Les prescripteurs issus des services de médecine, de par leur spécialité et leur pratique quotidienne, ont a priori une activité de prescription médicamenteuse plus fréquente/importante que les prescripteurs issus de services de chirurgie. Ceci expliquerait pourquoi les premiers se seraient sentis plus concernés par une enquête de satisfaction vis-à-vis de la pharmacie clinique [7].

Les répondants diffèrent également de la population cible par une plus forte représentation des internes par rapport aux assistants et aux praticiens hospitaliers. Ceci a pu influencer nos résultats dans le sens d'une plus grande acceptabilité de la pharmacie clinique en unité de soins. D'autres études ont en effet montré que le statut de prescripteur junior pouvait avoir un effet positif sur la perception des rôles pharmaceutiques [7] et que cette perception était corrélée négativement avec l'âge du prescripteur [16,17]. Ceci est d'autant plus notable pour les fonctions de « suivi thérapeutique » du pharmacien clinicien qui sont davantage reconnues par les internes comparativement aux séniors [7].

Dans notre étude, un biais enquêteur n'est pas à exclure et aurait conduit également à un plus grand nombre de réponses favorables ou très favorables. En effet, l'enquête a été réalisée par un interne de santé publique jeune, extérieur au service et d'origine étrangère avec pour corrélation un « capital sympathie » important [23].

Cette enquête a permis de recueillir des opinions et il n'est pas possible d'écarter un biais de déclaration. À l'instar de ce qui a été réalisé dans l'étude de Allenet et al. [7], il aurait été intéressant de demander au prescripteur un avis global de satisfaction vis-à-vis de la pharmacie clinique et un avis formulé à partir de cas concrets d'interventions pharmaceutiques, ce qui n'a pas été réalisé dans notre enquête.

Enfin, cette enquête de satisfaction n'a été réalisée que dans un seul centre hospitalier car il s'agissait d'évaluer la satisfaction des prescripteurs vis-à-vis de la pharmacie clinique au niveau local dans le cadre d'une amélioration des pratiques et d'un développement de la pharmacie clinique dans d'autres unités de soins. C'est également une évaluation à un instant donné, qui devra être renouvelée dans le futur. Si les résultats obtenus peuvent difficilement être généralisés à d'autres contextes, ils apportent plusieurs enseignements et recommandations pratiques.

Recommandations pratiques et avancées : les résultats de notre étude permettent de confirmer que notre modèle de pharmacie clinique est bien accepté par les prescripteurs de l'établissement. Ceci constitue une donnée importante dans les futurs déploiements de cette activité. Néanmoins, malgré une satisfaction importante, plusieurs axes d'amélioration peuvent être dégagés. En effet, l'analyse des verbatim montrent une demande de la part des prescripteurs de renforcer la présence pharmaceutique dans les unités de soins. Ce renforcement qui pourrait se faire par une participation aux staffs médicaux, aux visites médicales ou encore par le déploiement de l'activité de conciliation médicamenteuse en unité de soins. L'activité de conciliation médicamenteuse doit en effet constituer un axe de travail prioritaire, par les bénéfices prouvés sur la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse de cette activité [4].

La satisfaction de la communication entre les prescripteurs et les pharmaciens est également une force de notre étude. Cela conforte l'idée que la transmission orale des informations est à privilégier. Ce résultat est comparable à ceux obtenus dans d'autres études qui avaient montré que la transmission des interventions par voie orale était corrélée à un meilleur taux d'acceptation des optimisations pharmaceutiques proposées [9] [24].

Les résultats obtenus suggèrent également que les internes de médecine et les jeunes prescripteurs sont les plus satisfaits de l'activité de pharmacie clinique développée, ce qui montre une évolution récente et encourageante des perceptions sur le rôle de la pharmacie clinique en unité de soins. En cela, le grade d'interne en médecine pourrait constituer une cible privilégiée pour mener à bien les actions de communication et de formation et ceci d'autant plus que les internes sont généralement des prescripteurs de première ligne dans les hôpitaux et les CHU [7].

Conclusion

Cette étude a permis de montrer une très bonne satisfaction des prescripteurs vis-à-vis de l'activité de pharmacie clinique au sein de notre établissement. Elle met en évidence l'importance de la bonne communication des pharmaciens cliniciens avec les prescripteurs dans l'acceptation de cette activité et dégage plusieurs axes d'amélioration parmi lesquels le renforcement de la présence pharmaceutique en unité de soins ainsi qu'une diversification des activités réalisées en unité de soins, avec notamment la mise en place de l'activité de conciliation médicamenteuse.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4th ed. Elsevier Masson; 2012.
- [2] Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Llamos F. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000-2010). *Int J Clin Pharm* 2015; <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-015-0137-9>.
- [3] Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005.
- [4] Haute Autorité de santé. Initiative des HIGH 5s, medication reconciliation. Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. 2015.
- [5] Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006;28:181–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-006-9027-5>.
- [6] Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008;42:1095–103, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L045>.
- [7] Allenet B, Baudrant-Boga M, Bedouch P, Calop J, Foroni L. Le pharmacien a-t-il une place au sein de l'unité de soins ? Expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Med Mal Metabol* 2009;3:442–7.
- [8] Planus C, Charpiat B, Allenet B, Calop J. Référentiels pédagogiques en pharmacie et impact sur les pratiques professionnelles : revue de la littérature française. *J Pharm Clin* 2008;27:113–9.
- [9] Huet E, Berthet S, Pivrot C, Paillet C. Physician's satisfaction and expectations on the pharmaceutical validation of medication orders in two internal medicine units. *Pharm Hosp Clin* 2015;50(2):162–7.
- [10] Bourget S, Allenet B, Bedouch P, Bosson LJ, Calop J. Physicians' expectations towards pharmacy services on ward. *J Pharm Belg* 2007;62:130.
- [11] Bardet JD, Vo T-H, Bedouch P, Allenet B. Physicians and community pharmacists collaboration in primary care: a review of specific models. *Res Soc Adm Pharm* 2015;11:602–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.12.003>.
- [12] Jamieson S. Likert scales: how to (ab)use them. *Med Educ* 2004;38:1217–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.02012.x>.
- [13] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu E, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Ann Pharm Fr* 2009;67:3–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2008.10.006>.
- [14] Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res* 2015;35:457–60.
- [15] Tessier A. Activité de pharmacie clinique dans les unités de soins (évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs). Université Joseph Fourier.
- [16] Smith WE, Ray MD, Shannon DM. Physicians' expectations of pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:50–7.
- [17] Ranelli PL, Biss J. Physicians' perceptions of communication with and responsibilities of pharmacists. *J Am Pharm Assoc Washington DC* 1996 2000;40:625–30.
- [18] Alkhateeb FM, Unni E, Latif D, Shawaqfeh MS, Al-Rousan RM. Physician attitudes toward collaborative agreements with pharmacists and their expectations of community pharmacists' responsibilities in West Virginia. *J Am Pharm Assoc JAPhA* 2009;49:797–800, <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2009.08111>.
- [19] Li X, Huo H, Kong W, Li F, Wang J. Physicians' perceptions and attitudes toward clinical pharmacy services in urban general hospitals in China. *Int J Clin Pharm* 2014;36:443–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-014-9919-8>.
- [20] Bilal AI, Tilahun Z, Beedemariam G, Ayalneh B, Hailemeskel B, Engidawork E. Attitude and satisfaction of health care providers towards clinical pharmacy services in Ethiopia: a post-deployment survey. *J Pharm Policy Pract* 2016;9:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s40545-016-0058-6>.
- [21] Mysak TM, Rodrigue C, Xu J. Care providers' satisfaction with restructured clinical pharmacy services in a tertiary care teaching hospital. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:105–12.
- [22] Grain F, Brudieu E, Guimier C, Calop J. Analyse des erreurs de prescription et de l'activité de pharmacie clinique dans une unité de soins informatisée. *J Pharm Clin* 1999;18:56–7.
- [23] Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health* 2005;27:281–91, <http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdi031>.
- [24] Bedouch P, Allenet B, Labarere J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie* 2005;60:115–522, <http://dx.doi.org/10.2515/therapie:2005015>.

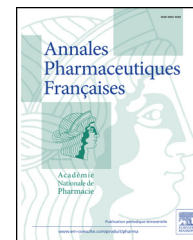


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Mieux s'appropriier les données relatives aux rôles et retombées de l'activité pharmaceutique : étude quantitative et qualitative auprès de quatre groupes d'experts



Data regarding the roles and impact of pharmaceutical activities: Quantitative and qualitative study with four groups of experts

M. Breton^a, E. Ferreira^{a,b}, N. Letarte^b,
J.-F. Bussières^{a,*,b}

^a Unité de recherche en pratique pharmaceutique, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5, Canada

^b Faculté de pharmacie, université de Montréal, succursale centre-ville, 6128 Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

Reçu le 2 février 2016 ; accepté le 8 septembre 2016
Disponible sur Internet le 14 novembre 2016

MOTS CLÉS

Retombées ;
Rôles ;
Activité
pharmaceutique ;
Appropriation des
connaissances

Résumé

Objectifs. — L'utilisation des données sur les rôles et retombées des pharmaciens est sous optimale. L'objectif est d'évaluer l'avis et l'attitude de pharmaciens experts sur la mesure d'indicateurs de l'activité pharmaceutique, le partage et l'appropriation des connaissances scientifiques et la place du site Internet « Impact Pharmacie ».

Méthodes. — Il s'agit d'une étude descriptive transversale. Quatre groupes d'experts étaient interrogés (hématologie, soins intensifs, urgences et infectiologie). Afin d'atteindre les objectifs, une enquête préliminaire suivie d'un entretien semi-directif en téléconférence étaient organisés par groupe.

Résultats. — Sur 20 pharmaciens, 18 ont participé à l'enquête et 19 aux entretiens. Respectivement 10/18 et 2/18 colligeaient des indicateurs descriptifs et de retombée. Les pharmaciens utilisaient peu les indicateurs mesurés. Les pharmaciens trouvaient difficile de déterminer des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca (J.-F. Bussières).

indicateurs précis mesurant leurs retombées, mais la majorité aurait choisi le suivi des erreurs ou des événements indésirables. Les mots-clés concernant l'utilité du site étaient « guider », « aider à prioriser », « réfléchir », « (re)structurer l'activité », « gain de temps ». Pour favoriser l'appropriation des connaissances, les participants proposaient le partage en clubs de lecture et en visioconférences, la promotion du site Internet dans les rassemblements professionnels et l'organisation de travaux impliquant les données.

Conclusions. — Les pharmaciens experts reconnaissent l'importance du suivi de leur pratique et de l'utilisation des connaissances disponibles pour assurer l'offre de services pharmaceutiques cohérents. Ils soutiennent la nécessité de sensibiliser les pharmaciens en diffusant et initiant l'utilisation des données par des travaux, notamment en se basant sur le site « Impact Pharmacie ».

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Impacts;
Roles;
Pharmaceutical
activities;
Appropriation of
knowledge

Summary

Objectives. — The use of scientific data about the roles and the impact of pharmacists is suboptimal. The objective is to evaluate the opinion and attitude of expert pharmacists on the measurement of indicators for the pharmaceuticals activities, sharing and appropriation of scientific knowledge and the place of the website "Impact Pharmacie".

Methods. — This is a descriptive cross-sectional study. Four expert groups were interviewed (hematology-oncology, intensive care, emergency and infectious diseases). To achieve the objective, a preliminary evaluation followed by a semi-structured interview by teleconference was organized for each group.

Results. — Twenty pharmacists were invited and 18 participated in the survey and 19 in interviews. Ten out of 18 and 2 out of 18 were collecting descriptive and impact indicators respectively. The use of these indicators by pharmacists was limited. Pharmacists had difficulties determining precise indicators measuring their impact but the majority would choose indicators related to medication errors or adverse drug event monitoring. The keywords mentioned by panelists about the usefulness of the site were "to guide", "to help prioritize", "to think", "to (re) structure the activity" and "time saving". To optimize website use, participants targeted journal club visioconferences, targeted activities in professional meetings and through various organizations.

Conclusion. — Experts pharmacists recognized the importance of monitoring their practice and a better use of the current available data may ensure the provision of consistent pharmaceutical services. They recognized the need to better educate pharmacists about using and disseminating data about the role and the impact of pharmacists including the website Impact Pharmacy.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Des études scientifiques relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de ses activités pharmaceutiques sont réalisées depuis plusieurs dizaines d'années [1]. Elles témoignent de l'évolution de la pratique de la pharmacie et contribuent à l'avancée des façons de faire et l'essor de nouveaux modèles de pratiques. Néanmoins, les pharmaciens y sont sous-exposés [2,3] et l'utilisation des données issues de ces études reste insuffisante. Dans l'objectif de mettre en valeur les rôles et activités du pharmacien, d'optimiser la lecture des études portant sur cette thématique de sensibiliser et inspirer les pharmaciens, le site Internet « Impact Pharmacie » a été créé et lancé en 2013 [4]. Malgré de

nombreuses stratégies de diffusion, il reste encore peu connu et utilisé, et ainsi il ne remplit pas totalement les objectifs mentionnés.

Pourtant, les pharmaciens ont tout intérêt à être informés des études relatives à leur rôle et aux retombées de leurs activités et s'approprier les données qui en sont issues pour cibler les activités impliquant davantage de retombées, et celles à prioriser dans un contexte aux ressources financières limitées. Par exemple au Québec, la réforme du réseau de la santé amorcée en 2015 s'accompagne d'une révision des pratiques professionnelles et d'un nouveau cadre normatif visant à optimiser l'accès aux services et soins pharmaceutiques [5]. En Europe, le déploiement de la pharmacie clinique dans les unités de soins

représente l'un des axes évolutifs majeurs de la pharmacie. Les connaissances liées aux rôles du pharmacien et aux retombées de ses activités sont indispensables aux pharmaciens pour montrer et convaincre qu'ils ont un rôle majeur à jouer et des bénéfices à apporter tant pour les patients que les équipes soignantes [6]. Afin d'assurer une instauration ou une révision cohérente des services et soins pharmaceutiques, les pharmaciens doivent être mieux outillés et préparés. Les études menées par les pairs dans d'autres régions ou d'autres pays sont aussi un tremplin pour se lancer dans des études locales de recherche évaluative et faire la preuve des retombées.

Ainsi, l'objectif principal est d'évaluer l'avis et l'attitude de pharmaciens experts vis-à-vis de la mesure d'indicateurs de l'activité pharmaceutique, du partage et de l'appropriation des connaissances scientifiques relatives au rôle des pharmaciens et aux retombées de leurs activités. Elle vise aussi à connaître leur avis sur l'utilisation de l'outil « Impact Pharmacie » pour favoriser cette appropriation.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

Sélection des pharmaciens experts

Le pharmacien expert (ci-après répondant) était défini comme un pharmacien leader dans son domaine. Un pharmacien était réputé comme tel s'il exerçait dans son domaine depuis au moins trois années. Quatre groupes de pharmaciens experts ont été constitués. Chaque groupe représente un programme de soins hospitaliers différent soit hématologie-oncologie (HO), soins intensifs (SI), urgences et infectiologie. Les pharmaciens d'un même groupe pratiquaient dans des centres hospitaliers différents au Québec. Le pharmacien chercheur a contacté directement par téléphone chacun des pharmaciens experts ciblés pour leur proposer de participer à l'étude. Les consignes relatives à la participation ont été confirmées a posteriori par un courriel structuré. Il s'agit d'un échantillon de convenance.

Conception et administration du questionnaire

Un questionnaire a été élaboré afin d'évaluer l'avis et l'attitude de pharmaciens experts vis-à-vis de la mesure d'indicateurs de l'activité pharmaceutique, du partage et de l'appropriation des connaissances scientifiques disponibles sur le rôle du pharmacien et les retombées de ses activités. Le questionnaire comportait 26 questions (c'est à dire 18 questions à choix multiples et 8 questions ouvertes). Par remue-méninge, l'équipe de recherche (c'est à dire les auteurs) a identifié 26 variables.

Les 18 premières questions ont été axées sur les avis et les attitudes des pharmaciens par rapport aux données relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de ses activités. Les huit questions suivantes ont été axées sur le site Internet « Impact Pharmacie » et sur les stratégies visant à sensibiliser les pharmaciens à ces données et le contenu du site Internet. Le questionnaire a été relu

par deux pharmaciennes et professeures de cliniques d'une faculté de pharmacie, puis pré-testé par cinq pharmaciens exerçant au Québec. Tous les termes spécifiques utilisés dans le questionnaire ont été définis dans un lexique précédant les questions (e.g. modèle de pratique, indicateurs descriptifs, retombée). Le terme « retombée » a été préféré au terme « impact » dans le cadre du questionnaire et de ce manuscrit, sachant qu'il est utilisé systématiquement dans la plateforme. En tenant compte du pré-test, quelques corrections ont été apportées au questionnaire.

Le questionnaire a été saisi et publié en ligne sur *SurveyMonkey* (SurveyMonkey, California, États-Unis). Un hyperlien a été envoyé par courriel aux pharmaciens experts recrutés. Les groupes ont eu un maximum de cinq jours pour répondre et soumettre leurs réponses. Une relance a été faite pour chaque groupe. Des relances personnelles ont été nécessaires dans certains groupes.

De plus, avant de répondre au questionnaire, chaque participant devait consulter la page synthèse de son programme de soins sur le site « Impact Pharmacie ».

Entretien semi-directif

Un entretien semi-directif de 60 minutes en conférence téléphonique a été organisé avec chaque groupe après complétion de l'enquête. Si un seul pharmacien était absent de l'entretien, une seconde session n'était pas planifiée. Si deux pharmaciens étaient absents, une seconde session était programmée avec ces deux seuls pharmaciens.

L'entretien a été construit à partir de cinq questions ouvertes non partagées au préalable avec les pharmaciens. Ces questions ciblaient les variables suivantes : impression générale vis-à-vis du site « Impact Pharmacie » et des données, indicateurs de retombées envisageables dans leur pratique, utilisation du site « Impact Pharmacie », discussion entourant la mise en commun d'une nouvelle page synthèse sur le site, stratégies d'appropriation et de partage des connaissances sur cette thématique aux pairs et étudiants. Les téléconférences étaient dirigées et modérées par le pharmacien chercheur et l'assistante de recherche. Avant de débiter, les pharmaciens étaient avisés verbalement de l'enregistrement de la discussion et interrogés quant à leur accord ou refus vis-à-vis de cet enregistrement. Chaque entretien était enregistré afin d'en permettre la codification a posteriori. Les entretiens ont été écoutés et les éléments clés du verbatim ont été retranscrits puis codifiés (MB). Une révision de la codification a été effectuée par la suite (JFB). De plus, une prise de note manuscrite lors des entretiens par le pharmacien chercheur et l'assistante de recherche a été effectuée.

Analyse des données

Les données du questionnaire ont été extraites dans un tableur (MS Excel, Microsoft, Seattle, WA, États-Unis) à partir du logiciel en ligne. Des statistiques descriptives ont été effectuées pour les données recueillies par le questionnaire. Une synthèse des propos recueillis lors des entretiens a été effectuée à partir des genres et des notes manuscrites pour chacune des cinq questions.

Tableau 1 Profil démographique des pharmaciens par groupe de pharmaciens experts.
Demographic profile of pharmacists by expert groups.

	Héмато-oncologie (n = 5)	Soins intensifs (n = 5)	Urgences (n = 4)	Infectiologie (n = 4)
<i>Tranches d'âges</i>				
20–29	0	2	0	2
30–39	3	3	2	0
40–49	2	0	1	1
50–59	0	0	1	1
<i>Sexes</i>				
Homme	2	0	2	4
Femme	3	5	2	0
<i>Ancienneté dans le secteur de pratique</i>				
Moins de 5 ans	0	0	0	2
6–10 ans	1	2	2	0
11–15 ans	3	3	2	1
Plus de 15 ans	1	0	0	1

Résultats

Taux de participation et profil démographique des pharmaciens

Le **Tableau 1** présente le profil démographique des pharmaciens par groupe de pharmaciens experts.

Dix-huit pharmaciens experts ont accepté de participer au projet pour un taux de participation de 90 % soit (5/5 en HO, 5/5 en SI, 4/5 en infectiologie et 4/5 aux urgences). Un entretien complémentaire a été organisé pour deux pharmaciens de SI.

Résultats quantitatifs de l'enquête pré-entretien

Le **Tableau 2** présente le profil des mesures d'indicateurs utilisées et d'évaluation des pratiques par groupe de pharmaciens experts.

Nombre et types d'indicateurs mesurés

En ce qui concerne le nombre et les types d'indicateurs mesurés, 10/18 des pharmaciens avaient déjà colligé, jusqu'au moment de l'enquête, des indicateurs descriptifs relatifs à leur pratique contre seulement 2/18 (infectiologie) pour des indicateurs de retombées (impacts).

En ce qui concerne les indicateurs descriptifs mesurés par les pharmaciens et communs à plus de deux des quatre groupes étaient le nombre de dossiers analysés ($n=2$), d'histoires médicamenteuses/bilan comparatifs effectués ($n=2$), de revues d'utilisation de médicaments ($n=2$), de problèmes de prescriptions résolus ($n=2$), de demandes de consultations effectuées ($n=3$), de réponses fournies aux demandes d'informations ($n=3$), d'enseignements effectués auprès des patients/conseils ($n=3$) et d'interventions effectuées ($n=3$).

Des quatre groupes d'experts interrogés, trois ont mentionné des indicateurs descriptifs plus spécifiques à leur domaine. En HO, les pharmaciens ont mentionné le nombre

de nouveaux cas de chimiothérapie, la prévalence des nausées et vomissements et des indicateurs standards exigés par la Fondation pour l'accréditation de thérapie cellulaire (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*) en greffe de moelle osseuse. En SI, les pharmaciens ont mentionné des données relatives à l'application et au respect d'une ordonnance collective, des données de pharmacovigilance et d'analyse pharmacothérapeutique. En infectiologie, les pharmaciens ont mentionné notamment le nombre de passage de la voie parentérale à la voie orale, le nombre d'ajustements de dose, la durée moyenne de traitement, le taux d'acceptation des interventions, le nombre de doses définies journalières (*defined daily dose*) d'antibiotiques, l'incidence de certaines infections (e.g. *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et entérocoques résistants à la vancomycine), le taux d'infections postopératoires et le taux de résistance de certaines bactéries.

En ce qui concerne les indicateurs de retombées les pharmaciens du groupe infectiologie ont mentionné la proportion de patients ayant une concentration plasmatique minimale thérapeutique après l'intervention du pharmacien. L'incidence périodique de *C. difficile*, de *S. aureus* résistant à la méthycilline, et d'entérocoques résistants à la vancomycine et des infections de sites postopératoires dans certaines chirurgies pour maintenir des taux inférieurs aux cibles établies a aussi fait partie des indicateurs de retombées évoqués. Les pharmaciens ont également mentionné comme indicateur de retombée, du taux d'acceptation par les médecins des recommandations pharmaceutiques. Enfin, l'un des pharmaciens a mentionné des indicateurs relatifs à l'évaluation de la qualité de l'acte (e.g. taux de conformité de l'utilisation de l'ordonnance collective sur la vancomycine).

Fréquence de mesure des indicateurs

La fréquence de mesure des indicateurs était quotidienne, hebdomadaire par échantillonnage ou épisodique. Par exemple aux SI, la vérification de la quantité et de la conformité des bilans comparatifs de médicaments requis

Tableau 2 Profil des mesures d'indicateurs utilisées et de l'évaluation des pratiques par les pharmaciens par groupe de pharmaciens experts.
Profile of indicators used and the pharmacy practice evaluation by expert groups.

Variables	Héмато-oncologie (n = 5)	Soins intensifs (n = 5)	Urgences (n = 4)	Infectiologie (n = 4)	Total
<i>Nombre de pharmaciens qui colligent, de manière ponctuelle ou récurrente, des indicateurs</i>					
Descriptifs	3	2	2	3	10
De retombées	0	0	0	2	2
<i>Nombre de pharmaciens qui colligent des indicateurs descriptifs ou de retombée en se basant sur :</i>					
Un outil uniforme en place	3	1	2	1	7
Un outil issu d'une démarche individuelle	0	1	0	3	4
<i>Fréquence de mesure des indicateurs</i>					
Quotidien	2	0	1	0	3
Hebdomadaire	0	1	0	1	1
Échantillonnage	1	2	1	2	6
Autres	0	0	1 ^f	0	1
<i>Nombre de pharmaciens dont la pratique a déjà été évaluée par un tiers</i>					
	4	3	4	4	15
<i>Nombre de pharmaciens par type d'évaluations de la pratique pharmaceutique (plusieurs choix possibles)</i>					
Auto-évaluation	2	2	2	3	6
Ordre des pharmaciens du Québec	4	2	2	3	11
Faculté de pharmacie (agrément)	1	3	2	0	6
Équipe de gestion	1	1	0	0	2
Collège du même domaine	0	1	0	0	1
Organisme certificateur externe	1	0	0	0	1
Autre (précisez)	2 ^{a,b,c,d}	1 ^{a,e}	0	1 ^a	4
<i>Nombre de pharmaciens ayant déjà rapporté dans une publication scientifique les données décrivant le rôle ou les retombées de leurs activités</i>					
	0	2	2	2	6
<i>Nombre de pharmaciens ayant utilisé les indicateurs dans au moins l'une des situations suivantes</i>					
Évaluation annuelle	0	0	0	1	1
Rémunération (e.g. prime de l'entente syndicale)	0	0	0	1	1
Valorisation dans un rapport annuel de département, de l'établissement ou à l'externe	2	2	1	2	7
Justification de financement	0	0	0	1	1
Évaluation de l'acte pharmaceutique	0	0	0	1	1
Autorisation de participation à un congrès	0	0	0	1	1
Réévaluation de la pratique	0	1	0	0	1
Aucune	1	1	1	1	3
Autres	1 ^g	1 ^h	0	0	2

^a Agrément Canada.

^b Food and Drug Administration.

^c Faculté de pharmacie.

^d Board Certified Oncology Pharmacists.

^e Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy.

^f 2 fois en 5 ans.

^g Charge de travail.

^h Description de l'offre de soins.

par Agrément Canada est effectuée quelques semaines par année. En infectiologie, les pharmaciens mentionnent que la plupart des indicateurs sont colligés ponctuellement (nombre d'interventions en antibiothérapie est évalué trois fois/semaine, la collecte et l'analyse des doses définies journalières est effectuée deux fois par année).

Nombre et type d'évaluation de la pratique pharmaceutique

En ce qui concerne le nombre et le type d'évaluation de la pratique pharmaceutique, la pratique de 15 des 18 pharmaciens a déjà fait l'objet d'une évaluation. Ces évaluations ont inclus en ordre décroissant, l'évaluation par un

Tableau 3 Intérêt des pharmaciens par groupe d'experts pour les données scientifiques relatives au rôle et retombées du pharmacien publiées par leurs pairs.
Pharmacists' interest by expert groups for peer-published scientific evidences about the role and the impact of pharmacists.

	Héмато-oncologie	Soins intensifs	Urgences	Infectiologie	Total
<i>Nombre de pharmaciens ayant lus au cours des 12 derniers mois des articles scientifiques liés aux rôles et retombées des activités pharmaceutiques en lien avec leur programme de soins</i>					
Aucun	3	1	1	0	5
1–5	2	3	3	3	11
6–10	0	1	0	1	2
11–20	0	0	0	0	0
Plus de 20	0	0	0	0	0
Ne sait pas	0	0	0	0	0
<i>Nombre de pharmaciens qui estime le nombre d'articles démontrant le rôle et les retombées du pharmacien dans leur secteur de soin à :</i>					
Aucun	0	0	0	0	0
1–5	0	0	1	0	1
6–10	0	1	0	0	1
10–20	0	1	0	0	1
Plus de 20	1	3	1	4	9
Ne sait pas	4	0	2	0	6
<i>Nombre de pharmaciens pensant que la proportion d'article de bonne qualité méthodologie est d'environ</i>					
75 %	0	2	0	0	2
50–74 %	0	1	1	3	5
25–49 %	0	2	0	1	3
Moins de 25 %	1	0	2	0	3
Ne sait pas	4	0	1	0	5
<i>Nombre de pharmaciens ayant remis en question leurs pratiques suite à la lecture des données décrivant le rôle et les retombées du pharmacien</i>					
	0	4	0	0	4

inspecteur de l'Ordre des pharmaciens du Québec dans le cadre du cycle d'inspection prévu tous les cinq ans, l'évaluation par un membre du comité d'Agrément de la faculté de pharmacie dans le cadre du processus d'évaluation des sites et stages de formation, une auto-évaluation et d'autres types d'évaluation. Parmi les 14 pharmaciens évalués par un tiers externe, huit ont colligé des indicateurs de mesure de leur activité de manière ponctuelle ou récurrente.

Utilisation des données recensées

Les indicateurs mesurés par les pharmaciens interrogés étaient peu utilisés. La valorisation de l'activité pharmaceutique dans un rapport annuel du département a été la réponse la plus fréquente.

Intérêt des pharmaciens interrogés pour les données scientifiques décrivant les rôles et retombées du pharmacien publiées par leurs pairs

Le [Tableau 3](#) présente le profil de l'intérêt des pharmaciens pour les données scientifiques relatives aux rôles du pharmacien et retombées de ses activités publiées par leurs pairs.

En ce qui concerne le nombre d'articles scientifiques traitant du rôle du pharmacien et des retombées de ses

activités lus au cours des 12 mois précédents, la majorité des pharmaciens, tout groupe confondu, avait lu moins de cinq articles. Parmi eux, six pharmaciens (des groupes HO et urgences) ne savaient pas donner une estimation du nombre d'articles relatifs aux rôles et retombées du pharmacien dans leur domaine. Les pharmaciens ont des difficultés à estimer le nombre d'articles démontrant les rôles et retombées du pharmacien dans leur domaine et une majorité de pharmaciens pense que ces articles ne sont pas de bonne qualité méthodologique. Seulement quatre pharmaciens (groupe SI) ont remis en question leur pratique en tenant compte de ces articles et cette remise en question portait principalement sur la participation aux tournées cliniques et aux réanimations d'urgence, la formation et la recherche.

Consultation et évaluation du site Internet « Impact Pharmacie » par les pharmaciens

Le [Tableau 4](#) présente le profil de consultation du site « Impact Pharmacie » par les pharmaciens par groupe d'experts.

Le site Internet était peu connu et peu consulté par les pharmaciens interrogés avant l'enquête. Hormis un pharmacien de SI qui l'avait consulté dans le cadre d'une réorganisation et d'harmonisation des pratiques de son département de pharmacie, aucun objectif précis ne sous-tendait la consultation de ce site Internet.

Tableau 4 Profil de consultation du site « Impact Pharmacie » par les pharmaciens par groupe d'experts.
Profile of the consultation of the website "Impact Pharmacie" by pharmacists and by expert groups.

	Hémo-oncologie	Soins intensifs	Urgences	Infectiologie	Total
<i>Nombre de pharmaciens ayant déjà consulté le site « Impact Pharmacie » avant l'enquête</i>					
Jamais	3	3	1	1	8
1 fois	1	0	2	2	5
2–5 fois	0	1	1	0	2
Plus de 5 fois	1	1	0	1	3
<i>Nombre de pharmaciens ayant déjà consulté le site pour au moins l'une des raisons suivantes</i>					
Curiosité	2	1	1	3	7
Trouver des articles pertinents	1	2	0	1	4
Volonté d'améliorer sa pratique pharmaceutique	0	1	0	1	2
Enseignement (étudiants et autres)	0	0	1 ^a	0	1
Justifier un poste	0	0	0	0	0
Répondre à un sondage	1	0	1	1	3
Autres	0	1	1	0	2
<i>Nombre de pharmaciens, considérant d'après les pages consultées du site, que le nombre d'articles publiés sur le rôle du pharmacien et retombées de ses activités est :</i>					
Plus qu'imaginé	4	3	2	3	12
Similaire à imaginé	0	2	1	1	4
Moins qu'imaginé	1	0	0	0	1
Ne sait pas	0	0	1	0	1
<i>Nombre de pharmaciens étonnés qu'il y ait peu ou pas d'études rapportant des indicateurs de retombée négative</i>					
	0	0	0	0	0

^a Conférence sur le rôle du pharmacien à l'urgence.

Résultats qualitatifs de l'enquête et de l'entretien semi-directif

À propos des données relatives aux rôles et retombées de l'activité pharmaceutique du site Internet « Impact Pharmacie »

En ce qui concerne les points positifs, les pharmaciens se sont dits surpris par la quantité d'études scientifiques recensées sur le site Internet par rapport à leur estimation et impressionnés par la multitude de données disponibles. À l'inverse, les pharmaciens n'étaient pas étonnés du faible nombre d'indicateurs de retombée négative. Pour sept d'entre eux, la quasi-absence d'indicateur de retombées négatives s'expliquait par un biais de publication. Pour sept autres, l'importance du rôle et des retombées des pharmaciens étant bien connus, la probabilité de résultats mettant en évidence des retombées négatives était réduite.

En outre, ils ont trouvé encourageant et intéressant le bilan positif des retombées des activités des pharmaciens et l'importance accordée à leurs rôles. La consultation du site Internet a eu un côté rassurant : « il confirme mon avis sur l'importance de la place du pharmacien aux SI et que le secteur n'est pas menacé, qu'il risque moins de coupures » ou « ça m'a fait plaisir de voir que quelqu'un se préoccupait de cette question, de voir que le site rassemble tout ça, car même si nous avons conscience de notre rôle aux soins, très peu parmi nous s'attardent sur la description et l'évaluation de notre activité ». La consultation du site a également entraîné des prises de conscience comme « ça me rappelle mon ignorance et mon manque de temps pour

faire ces recherches alors qu'on est pris dans la routine ». Deux des pharmaciens interrogés ont évoqué le potentiel de ce site Internet pour l'Europe qui déploie les services pharmaceutiques dans les unités de soins.

En ce qui concerne les points négatifs, les pharmaciens ont parfois mis en évidence le manque de simplicité dans la navigation (e.g. des retours en arrière qui annulaient la recherche initiale). Certains indicateurs sont parfois très éloignés du thème, une trop grande abondance d'informations ou pour certains, des indicateurs éloignés de leurs pratiques (e.g. retombée du pharmacien sur l'intubation à l'urgence) sont d'autres remarques évoquées. Ainsi, il aurait été souhaitable de regrouper les indicateurs similaires et surtout de hiérarchiser et de valoriser les activités ayant les meilleures retombées.

Beaucoup d'études descriptives et moins d'indicateurs de retombée : pour quelles raisons ?

Au cours de la discussion, les pharmaciens ont expliqué qu'il était complexe de mener des études évaluant les retombées. Ainsi, le choix d'indicateurs judicieux pour éviter les facteurs confondants (e.g. plusieurs facteurs influencent la mortalité ou la durée de séjour) est difficile. La démonstration de retombées spécifiques du pharmacien alors qu'il est de plus en plus intégré dans une équipe multidisciplinaire a été aussi l'une des barrières évoquées. De plus, les pharmaciens interrogés manquaient de temps pour pouvoir s'investir : « il faut monter un protocole de recherche, le faire passer devant le comité d'éthique, c'est

compliqué et cela prend du temps ». Dans le cadre de projets spécifiques, ils ont amené leurs étudiants et résidents en pharmacie à réaliser des études de recherche évaluative, mais il s'agissait généralement d'études descriptives car plus facilement réalisables par les étudiants et les résidents dans le cadre et les délais académiques. Ils ont aussi évoqué le manque de ressources, de moyens financiers, techniques, humains, d'accès aux informations (e.g. dossiers patients mal adapté pour ce type de recherche, interventions verbales non documentées au dossier patient pour la recherche évaluative en pratique pharmaceutique ou manque de compétence pour ce type de recherche).

Choisir des indicateurs de retombée en se basant sur le site « Impact Pharmacie » et sa pratique

Pour les pharmaciens interviewés, les taux de mortalité, les durées de séjour ou les réhospitalisations, étaient des indicateurs intéressants qu'ils auraient aimé pouvoir suivre ainsi que tout indicateur mesurable cliniquement. Quel que soit les groupes, les exemples d'indicateurs les plus cités étaient reliés avant tout à la sécurité médicamenteuse aux erreurs médicamenteuses et effets indésirables.

Par exemple, en hématologie-oncologie, les pharmaciens ont mentionné le suivi des retombées de l'activité pharmaceutique sur les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies incluant le « taux de succès d'un protocole antiémétique géré par les pharmaciens », ou encore la « prévalence de la prémédication des nausées et vomissements retardés avant et après implication des pharmaciens ». Les pharmaciens ont mentionné aussi le suivi des retombées du pharmacien sur la sécurité de l'administration des chimiothérapies incluant l'« attitude des infirmières à travers cinq questions liées à la sécurité d'administration des chimiothérapies avant et après l'intervention d'un pharmacien ». En SI, les pharmaciens ont mentionné le suivi de l'impact sur la proportion de respect des protocoles et des lignes directrices, le suivi de l'impact de l'optimisation de la prise en charge incluant « l'ajout/retrait de thromboprophylaxie par le pharmacien et nombre d'accidents thrombotiques/hémorragiques », ou encore le « délai entre dispensation et administration en cas d'urgence avec ou sans pharmacie satellite ». Aux urgences, les pharmaciens mentionnent le suivi de la diminution des erreurs médicamenteuses incluant le fait d'« évaluer les erreurs évitées, quand le pharmacien est présent versus quand il est absent, telle qu'arrêter une mauvaise dose de médicament sur le point d'être donnée ou un antibiotique auquel le patient est allergique », le suivi des retombées en termes de réadmission secondaire liée à la pharmacothérapie. Enfin, en infectiologie, les pharmaciens mentionnent le nombre de survenues de surinfections.

D'autres types d'indicateurs de retombées intéressaient plus secondairement les pharmaciens experts quels que soient les groupes. Il s'agissait d'indicateurs permettant de suivre les retombées sur les coûts de traitement et d'hospitalisation, sur la satisfaction des patients quant à leur prise en charge ou sur celle des professionnels de santé quant aux services offerts. Mais les pharmaciens interrogés n'ont pas donné d'exemple aussi précis.

Évaluation de l'utilité du site Internet

« Impact Pharmacie »

Tous les pharmaciens ont reconnu l'utilité du site Internet pour mener à une réflexion et aider les pharmaciens à (ré)organiser leur pratique clinique. Un pharmacien a mentionné qu'« il est intéressant quand on est dans un processus de critique de sa propre pratique ». D'autres soulignent que le site permet de (ré)évaluer et (re)définir les tâches et les soins à offrir, (re)structurer l'activité, (re)définir le rôle et la place du pharmacien : « guider la pratique d'un pharmacien qui commence dans un secteur ou un étudiant en stage ». Les pharmaciens ont pensé que le site pouvait aider à prioriser les activités quotidiennes « pour réfléchir sur la manière d'être plus présent dans les situations avec le plus grand risque », pouvait aider à identifier « les standards minimums à offrir », ou encore pouvait faire évoluer les pratiques et convaincre les dirigeants pour le développement de projets sachant que « plus la somme des informations est importante, plus les pharmaciens peuvent avoir de l'influence auprès des décideurs ». Un des pharmaciens a dit qu'« il ne montre pas ce vers quoi on tend, mais ce vers quoi il faut aller ».

Les pharmaciens interrogés ont estimé que le regroupement de ces études avec leur analyse permettait de gagner en rapidité et en efficacité pour réaliser une recherche des données par rapport à une recherche bibliographique classique : « ça permet une recherche rapide et efficace de données pour justifier et pour démontrer l'impact d'un pharmacien en antibiothérapie », « ça peut éviter de faire une recherche PubMed ».

Pour plusieurs des pharmaciens, les indicateurs présentés sur le site Internet pouvaient servir d'exemple d'indicateurs à suivre et ainsi, ils représentaient, pour eux, un bon point de départ pour évaluer les pratiques et les comparer (meilleurs résultats, mêmes erreurs ou non etc.).

Évaluation de l'idée du « Que retenir ? »

Les pharmaciens ont été invités à commenter l'intérêt d'ajouter au site actuel une section synthèse de type « Que retenir ? ». Cette section a été jugée essentielle et nécessaire par les pharmaciens, mais elle devrait être succincte et facile à consulter. Ils ont proposé de présenter cette section sous forme d'un résumé ou de tableaux rappelant les interventions étudiées et comportant des retombées positives car ces interventions devraient être priorisées avant tout dans la pratique.

Selon les pharmaciens interrogés, la section « Que retenir ? » devait contenir une description du contexte de pratique (e.g. insister sur le caractère chaotique de l'unité des urgences et l'adaptabilité du pharmacien, l'importance de la tournée clinique aux SI etc.) et du modèle de soins applicable. L'un des répondants des SI a évoqué l'idée d'un rappel de l'évolution de la pratique du pharmacien et ce vers quoi elle devrait tendre.

La section « Que retenir ? » a été perçue par les pharmaciens interrogés comme le moyen d'encourager la réflexion, d'encourager à viser l'excellence et donner envie de mener une étude de recherche évaluative. Certains pharmaciens ont suggéré d'ajouter un paragraphe expliquant la manière

de faire une étude sur les retombées (e.g. suggérer des questions de recherche, les indicateurs à choisir).

L'idée de mettre en évidence les articles « pivots », articles considérés incontournables, choisis sur la base de critères définis ou choisis par les pairs a été approuvée par la majorité des pharmaciens interrogés.

Sensibilisation sur l'intérêt et l'appropriation des données scientifiques relatives au rôle du pharmacien et aux retombées de ses activités auprès des étudiants en pharmacie et pharmaciens

Indépendamment du site « Impact Pharmacie », les pharmaciens quel que soit le groupe d'experts ont été en accord avec l'idée d'intégrer de temps en temps dans les clubs de lectures, l'analyse d'articles scientifiques sur les rôles et retombées du pharmacien par leurs étudiants. La mise en place de visioconférences avec les départements de pharmacie de différents hôpitaux a été proposée pour discuter et échanger sur l'intérêt de la littérature scientifique relative à cette thématique.

Puisque le site « Impact Pharmacie » vise à mettre en valeur les données scientifiques disponibles dans la littérature scientifique portant sur les rôles et les retombées des activités pharmaceutiques, les pharmaciens ont considéré important de le promouvoir davantage. Ainsi, la diffusion dans les divers rassemblements de pharmaciens tels que les congrès de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, les colloques de gestions, ou d'experts (e.g. Groupe d'étude en oncologie du Québec) a été souvent évoquée par les pharmaciens experts.

Des solutions relatives à l'enseignement et la diffusion du site Internet au cours de la formation universitaire ou des stages des étudiants ont également été proposées tel que « l'université pourrait baser leur guide de cours et les grilles d'évaluation en se référant aux activités mentionnées dans "Impact Pharmacie" lors des salons ou congrès d'étudiant, les facultés de pharmacies pourraient faire connaître le site "Impact Pharmacie" pour démontrer quelles peuvent être les activités du pharmacien par secteurs d'activités ». Ces solutions, pour certains sont aussi le moyens de créer un « pont » avec les pharmaciens en activité, comme par exemple en mettant en place « des projets d'étudiants/résidents pour évaluer et comparer nos pratiques aux données de la littérature » ou en ajoutant « un exercice à la rotation des étudiants de 4^e année, en leur demandant de choisir un indicateur, et l'appliquer à leur milieu de stage ; exercice qui pourrait aider à améliorer l'implication du pharmacien qui supervise l'unité ». Certains des pharmaciens interrogés ont suggéré la mise en place de travaux dirigés en groupe basés sur le site pour « échanger et discuter en réunion d'équipe des éléments retrouvés dans la littérature, qu'il serait possible de reproduire dans la pratique » ou pour « former des groupes de pharmaciens par spécialité dans le département. En allant sur le site Internet, établir les tâches à faire. Chaque équipe de soins par centre devraient le lire, en prendre connaissance, le critiquer, décider de certains indicateurs à suivre, réaliser le suivi dans le temps et les mettre dans un rapport annuel etc. ».

Discussion

Il existe très peu de données sur l'utilisation par les pharmaciens et autres parties prenantes des données relatives aux rôles et retombées du pharmacien. Cette étude descriptive de type quantitative et qualitative est originale parce qu'elle met en jeu un groupe de 18 pharmaciens experts au sein de quatre programmes de soins sur cette thématique.

S'intéresser et s'impliquer pour s'approprier

Les pharmaciens interrogés ont été impressionnés par la quantité d'informations issues de la littérature scientifique décrivant le rôle et analysant les retombées des pharmaciens. Le site Internet comporte plus de 2000 études portant sur le rôle du pharmacien et les retombées de ses activités. La consultation du site et la lecture des pages ont entraîné des prises de consciences quant à la sous-utilisation des données disponibles. Cette prise de conscience peut entraîner la mobilisation des pharmaciens à l'utilisation des données et au partage de connaissance. Par ailleurs, les pharmaciens experts ont répondu qu'ils lisaient très peu, préférant prioriser les études de pharmacothérapie. Il apparaît nécessaire de revoir les habitudes de lecture et d'intégrer à toutes les étapes de la vie professionnelle des études sur le rôle du pharmacien et les retombées de ses activités. La majorité des pharmaciens dit s'être rarement appropriée les données retrouvées dans les lectures pour remettre en question sa pratique. Notons que la problématique de sous-utilisation des connaissances scientifiques disponibles est retrouvée dans la littérature [7,8]. Ces études évaluent par ailleurs les facteurs qui influencent l'utilisation des connaissances. L'une d'elle, à partir d'une revue systématique, a déterminé six catégories de facteurs individuels influençant l'utilisation des données issues de la recherche dont « croyances et attitudes », « implication dans les activités de recherche », « recherche d'informations » et « éducation/formation ».

En plus de la faible quantité d'articles relatifs au rôle du pharmacien et aux retombées de ses activités lus par les pharmaciens interrogés, ceux-ci semblent moyennement impliqués dans des études évaluatives de leur propre pratique. Ainsi, un peu plus de la moitié des pharmaciens interrogés suivent quelques indicateurs principalement descriptifs. Les données obtenues sont en outre très peu utilisées. Pourtant, tous ces pharmaciens ont complété un programme de formation de 2^e cycle (maîtrise en pharmacothérapie avancée) qui inclut la réalisation d'un essai dirigé. Force est de constater que cette exposition à la recherche clinique ou évaluative est insuffisante pour mobiliser les pharmaciens. En outre, les obligations de soins directs aux patients canalisent sans doute le gros des énergies déployées au quotidien.

Notons ainsi qu'il ne s'agit pas d'un manque d'intérêt. Awaisu et Alsalimy dans leur revue systématique sur l'implication des pharmaciens dans la recherche en pratique pharmaceutique ont mis en évidence les barrières à cette implication malgré un intérêt grandissant des pharmaciens depuis les trois dernières décennies [9]. Ce sont ces mêmes barrières que les pharmaciens experts ont évoqué pour justifier la présence sur le site Internet, d'un grand nombre de données descriptives versus le nombre de données de

retombées. Ils évoquent la difficulté de mise en œuvre des études évaluant les retombées par manque de temps, manque de ressources, de connaissances et compétences. De plus, les pharmaciens interrogés n'ont pas trouvé évident de définir précisément des indicateurs de retombée qui évalueraient leur pratique de manière pertinente.

Pourtant, dans nos contextes actuels où il est important plus que jamais de justifier notre activité, il semble essentiel pour les pharmaciens de réfléchir eux-mêmes à ces indicateurs avant qu'ils ne leur soient imposés par d'autres parties prenantes. Dans leur revue de littérature scientifique, Lloyd et al. évoque ce risque. Elle fait l'état de la situation quant à la définition d'un ensemble national d'indicateurs clés de performance pour améliorer et soutenir la pratique pharmaceutique en Australie [10]. La chercheuse explique le risque d'avoir à mesurer et suivre des indicateurs qui ne correspondent pas à la réalité de la pratique s'ils étaient définis par d'autres. Au Canada, les travaux de Fernandes ont permis d'identifier récemment huit indicateurs de performance en clinique [11]. En outre, l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers mentionne dans ses déclarations européennes de la pharmacie hospitalière, le devoir pour les pharmaciens hospitaliers de « développer avec d'autres parties prenantes, des critères et des mesures permettant de définir des priorités sur leurs activités ». Elles évoquent également l'importance d'instaurer « des lignes directrices sur les bonnes pratiques fondées sur les meilleures données probantes disponibles » [12].

Sensibiliser et initier l'utilisation

Au travers de l'évaluation du site Internet « Impact Pharmacie », les pharmaciens ont reconnu qu'il est important de s'approprier les données scientifiques décrivant le rôle et les retombées du pharmacien. Ainsi, en leur demandant ce que leur inspiraient toutes ces données, nous avons retrouvé des idées similaires à celles proposées dans une précédente étude du projet « Impact Pharmacie » [13].

Pour tout cela, ils considèrent nécessaire de sensibiliser les pharmaciens mais aussi les étudiants en pharmacie, et ainsi influencer sur les facteurs individuels cités précédemment.

L'investissement vient avec l'exposition. La principale stratégie proposée par les pharmaciens pour sensibiliser pharmaciens et étudiants est la diffusion et le partage des données scientifiques ainsi que la promotion du site internet. Notons cependant que la stratégie de dissémination (diffusion dans les congrès, publications etc.) n'est pas toujours suivie d'une amélioration de l'utilisation des données issues de la recherche [7,14].

Ainsi, la diffusion ne doit pas se limiter à informer. Les pharmaciens proposent aussi de créer et forcer la mise en place d'une dynamique d'échange en créant des travaux : mise en place d'études pour les étudiants ou résidents impliquant l'utilisation des données scientifiques sur le rôle et les retombées du pharmacien, ou bien la création de groupes de travail entre pharmaciens. Par ailleurs, en plus des facteurs individuels, des facteurs liés à l'organisation à laquelle sont attachés les utilisateurs (soit les pharmaciens), influencent l'utilisation des connaissances [15]. Ainsi, un pharmacien du groupe HO a fait remarquer « la nécessité d'impliquer les chefs pour coordonner des changements car le travail

se fait en équipe. Il est difficile de changer les pratiques personnellement si les autres ne suivent pas ».

Ils estiment que le site Internet peut faciliter ce travail. Certaines limites, déjà connues par notre équipe, ont été mises en évidence. C'est pourquoi, l'un des points clés sur lequel nous voulions échanger au cours de l'évaluation du site était la section « Que retenir ? » des pages synthèses. Il était en effet important de savoir ce qu'un pharmacien de terrain pouvait en attendre.

À une époque où certaines personnes pensent que l'ubérisation de la pharmacie (c'est à dire une remise en question du paradigme de ce qu'est la pharmacie, des prestataires de soins autorisés à vendre des médicaments, conseiller les patients, surveiller la pharmacothérapie) nous guettent et où, parallèlement, de nouvelles activités sont progressivement permises aux pharmaciens de nombreux pays, il apparaît pressant de démocratiser la connaissance et l'utilisation des données relatives aux rôles et retombées de l'activité pharmaceutique [16,17].

Forces et limites

Deux ans après son lancement et malgré sa promotion dans le cadre du programme de doctorat professionnel en pharmacie dans une Faculté de pharmacie, au travers de présentations dans plusieurs congrès de pharmaciens, de plusieurs dizaines d'affiches et d'articles, le site Internet « Impact Pharmacie » reste encore méconnu. Néanmoins, après la mise à jour et la restructuration du site Internet dans le cadre de la phase II [18,19], il nous semblait important de réaliser son appréciation par des pharmaciens de terrains reconnus dans leur domaine d'activité. Les entretiens semi-structurés en groupe focalisés facilitent l'obtention de leurs points de vue quant à la littérature scientifique sur le rôle du pharmacien et les retombées de ses activités et leurs attentes envers l'outil « Impact Pharmacie » par rapport aux enquêtes. Nous pensons que ces entretiens vont contribuer à mobiliser 18 pharmaciens experts, généralement considérés comme modèle de pratique par leurs pairs.

En outre, cette situation illustre bien que la stratégie de dissémination n'aboutit pas toujours à des résultats. Landry et al. ont décrit les différentes stratégies favorisant l'application et l'utilisation des connaissances [7]. À côté de la stratégie de dissémination, ils évoquent la stratégie dite « interactionniste ». Cette stratégie met en évidence l'importance de l'utilisateur et de l'échange chercheur-utilisateur. L'utilisateur est plus qu'un simple « récepteur ». Ainsi, les entretiens en groupes sont un moyen d'appliquer cette stratégie.

Cette étude descriptive comporte quelques limites. La méthode de sélection des pharmaciens experts, dont la majorité connaissait le pharmacien chercheur, a pu engendrer des réponses de courtoisie sachant que l'équipe de recherche a été impliquée dans le développement de la plateforme « Impact Pharmacie ». De même au cours des discussions, bien que guidés par les questions, les échanges ont pu orienter les réponses des pharmaciens. En outre, malgré un effort d'objectivité, il est aussi probable qu'un biais d'interprétation des propos des pharmaciens ait été introduit lors de l'analyse des données. Toutefois, la nature des échanges portent à croire que les pharmaciens se sont

exprimés librement et pleinement. De plus, l'entretien aurait pu être réalisé en personne plutôt que par téléphone et sur une période de temps plus prolongée pour favoriser davantage les échanges et convenir des éléments clés par consensus.

Pour des raisons de faisabilité notamment, seuls des pharmaciens québécois ont été interrogés. Or la problématique soulevée quant à l'utilisation des données sur le rôle et les retombées du pharmacien et le site « Impact Pharmacie » concerne l'ensemble des pharmaciens à l'international. Le point de vue de pharmaciens experts d'autres pays aurait facilité l'extrapolation des résultats, notamment parce que les contextes évolutifs ne sont pas les mêmes. Toutefois, les pratiques différentes auraient complexifié l'analyse des résultats. Cette étude pourrait servir de modèle pour d'autres projets de recherche évaluative afin de mobiliser les pharmaciens à l'utilisation des données relatives au rôle du pharmacien et aux retombées de ses activités. Finalement, les perceptions recueillis sont celles d'experts et peuvent ne pas refléter celles de tous les pharmaciens.

Conclusion

Cette étude nous éclaire sur la position de pharmaciens experts concernant l'appropriation et l'utilisation des données scientifiques sur le rôle du pharmacien et les retombées de ses activités et la manière dont ils envisageraient l'amélioration de la place accordée à ces données. Ainsi, eux-mêmes s'intéressent peu à ces données, et n'évaluent pas suffisamment les retombées de leurs pratiques. Cependant, ils reconnaissent que c'est un tort et ils soutiennent la nécessité de sensibiliser les pharmaciens (y compris en formation) à s'y intéresser et initier l'utilisation par diffusion et la mise en place d'une dynamique d'échange, notamment en se basant sur le site « Impact Pharmacie ».

Remerciements

Les pharmaciens experts ayant accepté de participer à cette étude.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tanguay C, Guérin A, Bussières JF. Caractéristiques des revues systématiques présentant les interventions de pharmaciens. *Ann Pharm Fr* 2014;72(6):429–39.
- [2] Guérin A, Lebel D, Bussières JF. Utilisation d'un site francophone de données probantes pharmaceutiques dans la formation universitaire et continue des pharmaciens. *P dagog Med* 2014;15(4):251–8.
- [3] Guérin A, Lebel D, Bussières JF. Revue et analyse documentaire des preuves décrivant le rôle et l'impact des activités du pharmacien. *Actual Pharm* 2015;551:37–8.
- [4] Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Impact Pharmacie; 2013 <http://impactpharmacie.org> [En ligne (accédé le 24 janvier 2016)].
- [5] Publication Québec. Loi modifiant l'organisation et la gouvernance du réseau de la santé et des services sociaux notamment par l'abolition des agences régionales; 2014 <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-10-41-1.html> [En ligne (accédé le 22 décembre 2015)].
- [6] European Association of hospital pharmacists. European Statements of Hospital Pharmacy. Section 4: clinical pharmacy services; Section 5: patient safety and quality assurance; 2015 <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/european-statements-hospital-pharmacy> [En ligne (acc d  le 22 décembre 2015)].
- [7] Landry R, Amara N, Lamari M. Utilization of social science research knowledge in Canada. *Res Policy* 2001;30(2):333–49.
- [8] Estabrooks CA, Floyd JA, Scott-Findlay S, O'Leary KA, Gushta M. Individual determinants of research utilization: a systematic review. *J Adv Nurs* 2003;43(5):506–20.
- [9] Awaisu A, Alsalmiy N. Pharmacists' involvement in and attitudes toward pharmacy practice research: a systematic review of the literature. *Res Social Adm Pharm* 2015;11(6):725–48.
- [10] Lloyd FG, Bajorek B, Barclay P, Goh S. Narrative review: status of key performance indicators in contemporary hospital pharmacy practice. *J Pharm Pract Res* 2015;45(4):396–403.
- [11] Fernandes O, et al. Development of clinical pharmacy key performance indicators for hospital pharmacists using a modified Delphi approach. *Ann Pharmacother* 2015;49(6):656–69.
- [12] European association of hospital pharmacist. D clarations européennes de la pharmacie hospitalière; 2015 <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/european-statements-hospital-pharmacy> [(En ligne, accédé le 07/01/2016) European statements of hospital pharmacy (en ligne) (accédé le 24 janvier 2016)].
- [13] Guérin A, Lebel D, Ferreira E, Bédard P, Bussières JF. Projet « Impact Pharmacie » : utilisation par les pharmaciens. *Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique* 2014;1–4. http://indicible.ca/urpp/20140828_IMPACTPHARMACIE9.Annales.pdf [accédé le 24 janvier 2016 en ligne].
- [14] Grimshaw JM, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;8(6):1–72 [iii-iv].
- [15] Chagnon F, Gervais MJ. Modélisation des déterminants et des retombées de l'application des connaissances issues de la recherche psychosociale : partie II étude de validation; 2010 https://chairecjmiu.uqam.ca/upload/files/Rapport_Gervais_Chagnon_2010.pdf [En ligne (accédé le 31 janvier 2016)].
- [16] Pavie X. L'ubérisation de la pharmacie est en marche. In: *Le Monde*; 2015. http://www.lemonde.fr/idees/article/2015/11/30/l-uberisation-de-la-pharmacie-est-en-marche_4820907_3232.html [accédé le 24 janvier 2016].
- [17] Canadian Pharmacists Association. Pharmacists' expanded scope of practice; 2016. <http://www.pharmacists.ca/index.cfm/pharmacy-in-canada/scope-of-practice-canada/> [accédé le 24 janvier 2016].
- [18] Breton M, Bussières JF. Valorisation de la recherche évaluative : bilan d'une année de mises à jour pour le site « Impact Pharmacie ». *Pharm Hosp Clin* 2016.
- [19] Breton M, et al. Rôles et retombées de l'activité pharmaceutique : profil de la phase II du site et du blog « Impact Pharmacie ». *Pharmactuel* 2016.